



Stratégies biomimétiques en vue de la synthèse totale de deux substances naturelles polycycliques complexes : la bipléiophylline et l'haliclonine A

Kadiria Ahamada

► To cite this version:

Kadiria Ahamada. Stratégies biomimétiques en vue de la synthèse totale de deux substances naturelles polycycliques complexes : la bipléiophylline et l'haliclonine A. Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. NNT : 2014PA114807 . tel-01191467

HAL Id: tel-01191467

<https://theses.hal.science/tel-01191467>

Submitted on 2 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

ECOLE DOCTORALE :

INNOVATION THÉRAPEUTIQUE : DU FONDAMENTAL A L'APPLIQUÉ

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

DISCIPLINE : Pharmacognosie

ANNÉE 2013 - 2014

SÉRIE DOCTORAT N° 1272

THÈSE DE DOCTORAT

soutenue le 07/03/2014

par

Kadiria AHAMADA

Stratégies biomimétiques en vue de la synthèse totale de deux substances naturelles polycycliques complexes : la bipléiophylline et l'haliclonine A

Directeur de thèse : Erwan POUPON

Professeur des Universités
(Université Paris-Sud)

Co-directeur de thèse : Laurent Evanno

Maître de Conférences
(Université Paris-Sud)

Composition du jury :

Président du jury :

Delphine JOSEPH

Professeur des Universités
(Université Paris-Sud)

Rapporteurs :

Véronique BELLOSTA
Olivier THOMAS

Professeur des Universités (ESPCI-ParisTech)
Professeur des Universités

Examineurs :

Edmond GRAVEL

(Université de Nice-Sophia Antipolis)
Chargé de Recherche (CEA de Saclay)

III.3.2	Formation de la liaison N-1/C-16 puis introduction du cycle D par alkylation d'un pyridinium.....	57
III.3.3	Addition de Michael intramoléculaire sur un pyridinium.....	59
III.3.4	Formation de la liaison N-15/C-16 par addition de Michael intramoléculaire sur une tétrahydropyridine	63
III.3.5	Formation de la liaison C-15/C-16 <i>via</i> une réaction de Polonovski-Potier.....	63
III.3.6	Formation de la liaison C-15/C-16 par addition conjuguée sur une énone.....	65
III.3.7	Bilan et perspectives de la seconde stratégie par synthèse totale.....	67
IV.	Étude de l'oxydation de la plateforme aromatique en vue de réaliser l'assemblage des unités indoliques.....	68
IV.1	Rappels et généralités sur les phénols.....	68
IV.2	Analyse bibliographique : oxydations de phénols et diphénols.....	70
IV.2.1	Propriétés chimiques des quinones	70
IV.2.2	Oxydation de diphénols en quinones (notamment en orthoquinones)	72
IV.2.3	Le cas particulier des désaromatisations oxydantes.....	78
IV.3	Travail personnel	85
IV.3.1	Étude du modèle d'ancrage d'une unité indolique sur une plateforme aromatique oxydée	85
IV.3.2	Construction du modèle d'étude	85
IV.3.3	Étude de l'oxydation de la plateforme aromatique par voie chimique.....	85
IV.3.4	Étude de l'oxydation de la plateforme aromatique par voie électrochimique....	85
IV.4	Conclusion et perspectives.....	93

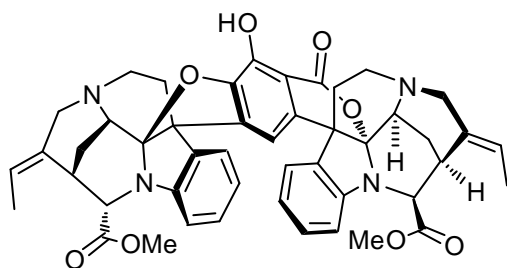
Chapitre II : Vers la synthèse du cœur de l'haliclونine A

I.	Introduction : généralités sur les éponges marines et leur intérêt pharmacochimique..	97
I.1	Chimie des molécules extraites d'éponges marines.....	98
I.2	Exemples de substances naturelles extraites d'éponges	99
II.	Présentation des alcaloïdes « de type manzamine » et de l'haliclونine A.....	101
II.1	La structure de l'haliclونine A.....	101
II.2	Hypothèse de biogenèse de l'haliclونine A.....	102
II.3	Similitudes entre l'haliclونine A et les molécules de la famille des manzamines	103
II.3.1	Les alcaloïdes de la famille des manzamines.....	103
II.3.2	Les principales hypothèses de biosynthèse	106
III.	Les efforts vers la synthèse totale de l'haliclونine A : analyse bibliographique	119

IV. Travail personnel : Vers la synthèse biomimétique de l'haliclone A : accès biomimétique au cœur polycyclique	123
IV.1 Analyse rétrosynthétique : concevoir un modèle pour l'accès au cœur tricyclique postulé dans les hypothèses de biosynthèse	123
IV.1.1 Les hypothèses de biosynthèse du cœur central : les intermédiaires biosynthétiques.....	123
IV.1.2 Conception des équivalents biomimétiques des intermédiaires biosynthétiques... ..	124
IV.2 Synthèse de l'équivalent biomimétique 59 masqué sous la forme d'une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine	130
IV.3 Synthèse des composés dinucléophiles.....	135
IV.3.1 Préparation du glutaconate de potassium 66	135
IV.3.2 Préparation du composé <i>N</i> -butyl-2-méthylaminopentadiène 67	136
IV.4 Essais de condensation biomimétique	138
IV.4.1 Condensation du glutacaldéhyde.....	138
IV.4.2 Condensation de l'aminopentadiène 67	140
IV.4.3 Condensation de la dihydropyridine	140
IV.4.4 Condensation du diméthyl-1,3-dicarboxylate	141
V. Conclusion et perspectives	144
Conclusion générale	145
Partie expérimentale	147
Abréviations et symboles	206

Les substances naturelles constituent une source inépuisable de nouvelles structures aussi originales que complexes que l'esprit du chimiste de synthèse ne pourrait prédire. Après plusieurs millions d'années, les voies de biosynthèse des structures les plus complexes ont parfois été optimisées par le monde vivant en empruntant le chemin réactionnel le plus court et le plus thermodynamiquement favorable. Bien souvent des mécanismes faisant intervenir des réactions de cyclisation en cascade et des assemblages par des réactions péricycliques conduisent rapidement à des structures polycycliques complexes à partir de précurseurs linéaires ou plans extrêmement simples. Ainsi, en s'intéressant à la voie de biosynthèse d'une molécule complexe il est possible d'accéder à une séquence rétrosynthétique passant par le chemin réactionnel le plus rapide et le plus favorable que la nature s'est déjà chargé d'optimiser. Les voies de biosynthèse utilisées dans la nature ont donc, tout naturellement, inspiré la chimie dès le début du XX^e siècle pour donner naissance à la chimie biomimétique. La chimie biomimétique permet d'émettre des hypothèses de biogenèse et au laboratoire d'appliquer ces hypothèses. Ainsi il est possible à la fois de synthétiser des molécules complexes mais surtout de mieux comprendre les voies de biosynthèse notamment en termes de mécanismes moléculaires intimes et de développer de nouvelles séquences réactionnelles. Ce domaine de recherche est depuis plusieurs années une des thématiques du laboratoire et dans ce manuscrit seront présentées les approches synthétiques de deux molécules complexes par une démarche de synthèse biomimétique.

Dans un premier chapitre, nous présenterons notre travail concernant nos approches synthétique de la bipléiophylline une molécule *bis*-indolique complexe isolée d'*Alstonia angustifolia*. Cette molécule est issue de l'assemblage complexe entre deux sous-unités indoliques identiques ancrées sur une plateforme aromatique. Nous présenterons d'une part les stratégies de synthèse du monomère indolique, et d'autre part, l'étude concernant l'oxydation de la plateforme aromatique. Dans la section bibliographique correspondante, nous nous attarderons sur les alcaloïdes *bis*-indoliques isolés des plantes du genre *Alstonia* ainsi que les approches synthétiques d'alcaloïdes indolomonoterpéniques nécessaires à notre travail.

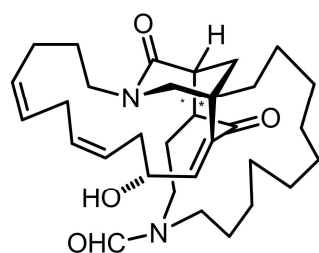


bipleiophylline (1)
(*Alstonia angustifolia*)

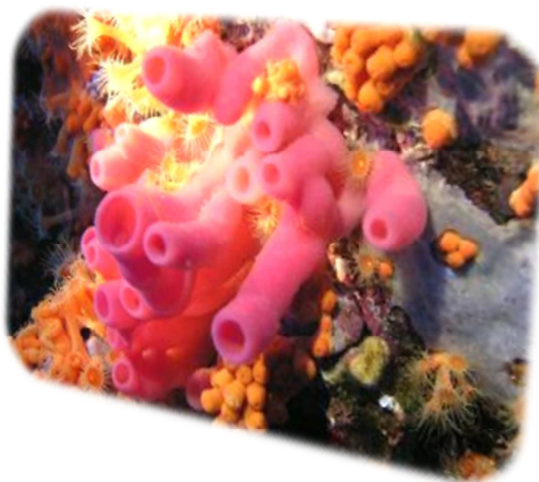


Chapitre 1 : Approche biomimétique de la bipleiophylline

Dans le second chapitre nous intéresserons à la synthèse biomimétique du cœur tricyclique de l'haliclonine A, un alcaloïde marin isolé d'une éponge du genre *Haliclona*.¹ Nous aborderons notamment les hypothèses de biogenèse des alcaloïdes de type manzamines (dont l'haliclonine A fait partie), faisant intervenir des cascades entre des noyaux de type dihydropyridine et sels de dihydropyridinium ainsi que notre démarche biomimétique.



haliclonine A
(*Haliclona* sp.)¹



Chapitre 2 : Vers la synthèse du cœur de l'haliclonine A

¹ Illustration : *Haliclona rosea*

Introduction : la bipléiophylline

I. Étude bibliographique des alcaloïdes d'*Alstonia* et cas particulier de la bipléiophylline

La bipléiophylline (**1**) est un alcaloïde isolé d'*Alstonia angustifolia* une plante de la famille des Apocynaceae. La bipléiophylline, comme de nombreux alcaloïdes isolés du genre *Alstonia*, comporte deux sous-unités **pléiocarpamine** (**2**) séparées par une plateforme aromatique **3** (Schéma 1). En effet, la bipléiophylline est clairement l'assemblage de deux molécules de pléiocarpamine, monomère indolomonoterpénique de géométrie convexe. De nombreux composés « bis-indoliques »² ont été isolés du genre *Alstonia*. Les monomères sont principalement de type macrolane, sarpaginane ou mavacurane. Nous allons nous intéresser dans une étude bibliographique à la grande variété d'alcaloïdes isolés du genre *Alstonia*, puis nous nous intéresserons plus particulièrement aux alcaloïdes bis-indoliques comportant des unités pléiocarpamine.

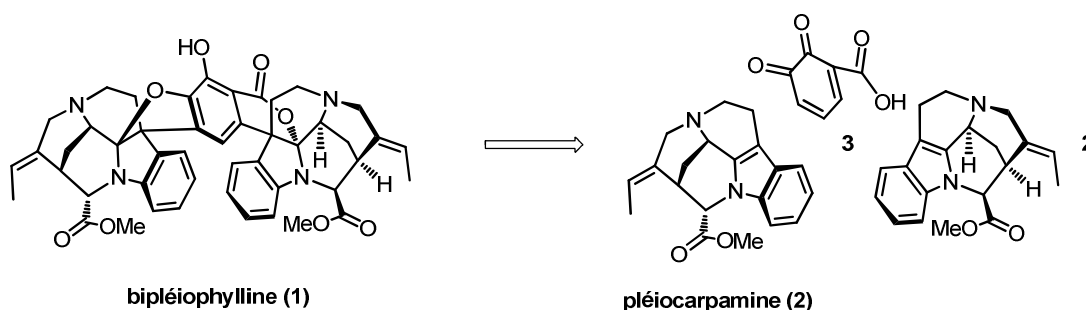


Schéma 1 : structures de la bipléiophylline (**1**) et de la pléiocarpamine (**2**)

² Les composés bis-indoliques sont des composés plus ou moins complexes, possédant deux monomères possédant le noyau indole. Ces monomères sont liés de façon directe l'un à l'autre, ou espacés par une molécule intermédiaire dans le cas de la bipléiophylline.

I.1 Généralités sur la famille des Apocynaceae et le genre *Alstonia*

Les Apocynaceae sont une famille de plantes eudicotylédones décrite en 1789 par Antoine Laurent de Jussieu. Les Apocynaceae, qui appartiennent à l'ordre des Gentianales, regroupent au jour d'aujourd'hui 5031 espèces et 402 genres.³ La classification phylogénétique APG III (*Angiosperm Phylogeny Group*) des Apocynaceae distingue 5 sous-familles⁴ : les Rauvolfioideae, les Apocynoideae, les Periplocoideae, les Secamonoideae, les Asclepiadoideae. La distribution des Apocynaceae est principalement tropicale, cependant cette famille compte également des espèces en zones subtropicale ou tempérée (Figure 1).



Figure 1 : répartition géographique des Apocynaceae⁵

I.1.1 Le genre *Alstonia*

Le genre *Alstonia* comprend une quarantaine d'espèces réparties dans les zones tropicales d'Amérique centrale, d'Afrique et d'Asie. Certaines espèces d'*Alstonia* sont utilisées de façon traditionnelle dans le traitement du paludisme ou de la dysenterie.⁶

Les plantes du genre *Alstonia* sont connues comme étant de riches sources de composés bioactifs de structures originales. Il a par ailleurs été montré que les *bis*-indoles contenus dans ces plantes présentent généralement de meilleures activités biologiques que les monomères seuls.⁷ Elles sont également caractérisées par la prépondérance de molécules aux squelettes comportant des unités de type macrolane.

³ <http://www.theplantlist.org/browse/A/Apocynaceae/>14/12/2013.

⁴ Group, T. A. P. *Bot. J. Linn. Soc.* **2009**, 161, 105–121.

⁵ <http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/orders/gentianalesweb.htm/>30/12/2013

⁶ Lim, S.-H.; Low, Y.-Y.; Subramaniam, G.; Abdullah, Z.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *Phytochemistry* **2013**, 87, 148–156.

⁷ Edwankar, C. R.; Edwankar, R. V.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11762–11765.

Les bis-indoles d'*Alstonia* sont par exemple connus pour avoir des effets sur *Plasmodium falciparum* et sur des lignées cellulaires cancéreuses.⁸ De nombreux alcaloïdes bis-indoliques ont été isolés des écorces de tiges d'*Alstonia angustifolia*. Ces alcaloïdes peuvent être constitués de monomère de type « macrolane », de type « sarpaginane », ou de type « mavacurane ».⁹ Ces trois types de squelettes tirent leurs noms de trois alcaloïdes représentatifs : la macroline (7), la sarpagine (8) et la mavacurine (9).¹⁰ Nous pouvons citer trois autres exemples de molécule possédant ces squelettes : l'alstonérine (10), la 10-méthoxyaffisine (11) la 16-épipléiocarpamine (12) (Figure 2).

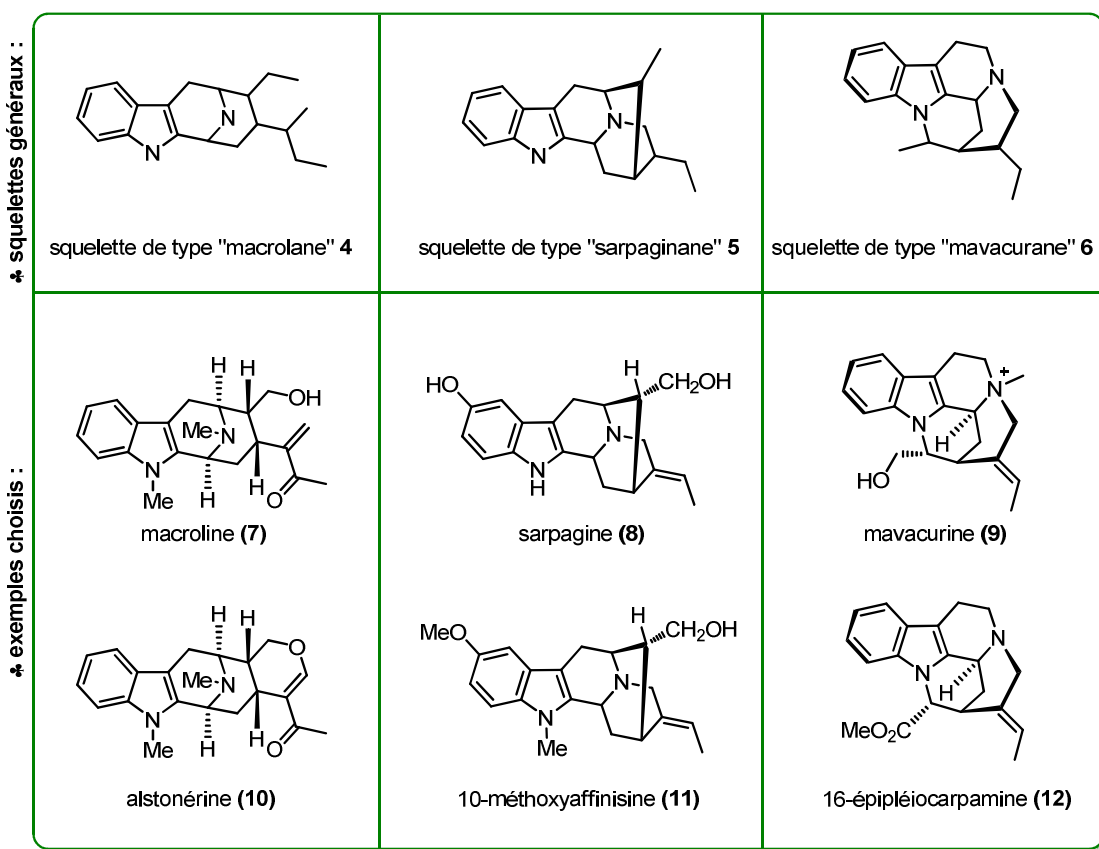


Figure 2 : squelettes macrolane, sarpaginane et mavacurane et exemples de molécules faisant partie des trois groupes

⁷ (a) Tan, S.-J.; Choo, Y.-M.; Thomas, N. F.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7799–7806; (b) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 4179–4186; (c) Abbiati, G.; Doda, A.; Dell'Acqua, M.; Pirovano, V.; Facchetti, D.; Rizzato, S.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10461–10467.

⁹ Kam, T.-S.; Choo, Y.-M. *Phytochemistry* **2004**, 65, 603–608.

¹⁰ Ces trois noms nouveaux sont utilisés dans cette thèse pour faciliter la lecture.

I.1.2 L'espèce *Alstonia angustifolia* Wall. ex A. DC.

Alstonia angustifolia (décrite au XIX^e siècle par Nathaniel Wallich), connue en Malaisie sous le nom de « pulai » est un arbre de taille moyenne pouvant atteindre 35 mètres de hauteur. La plante est utilisée traditionnellement pour faire retomber la fièvre.¹¹ *Alstonia angustifolia* est classée dans la liste rouge (IUCN *Red List of Threatened Species*)¹² d'où l'intérêt à la fois des études phytochimiques et de synthèses des alcaloïdes présents dans cette espèce.

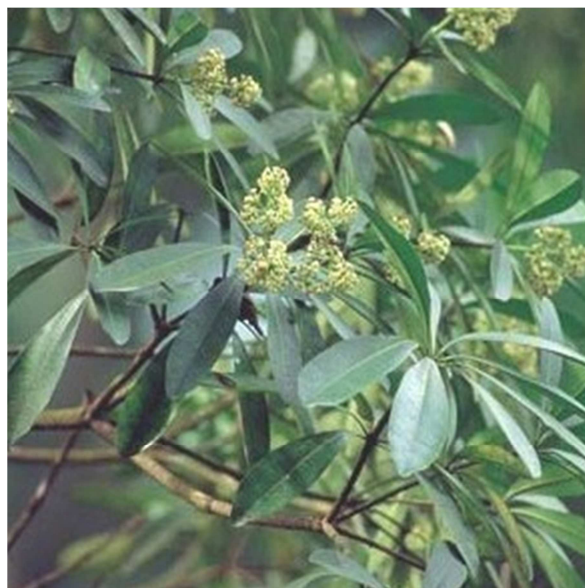
- Ses feuilles sont simples, ovales, verticillées par 3, de 6-14 × 2-4 cm, avec 11 à 16 nervures ;
- les fleurs sont petites, 2,5 mm de longueur, velues, blanches et très odorantes ;
- les fruits sont par paires de longues cosses de 50 à 70 cm, velues aux deux extrémités.



Photographie 1 : *Alstonia angustifolia*

¹¹ Said, I. M.; Din, L. B.; Yusoff, N. I.; Wright, C. W.; Cai, Y.; Phillipson, J. D. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1323–1324 ; <http://rmbr.nus.edu.sg/dna/organisms/details/541/21/12/2013>.

¹² <http://www.iucnredlist.org/details/33175/0/21/12/2013>.



Photographie 2 : feuilles d'*Alstonia angustifolia*

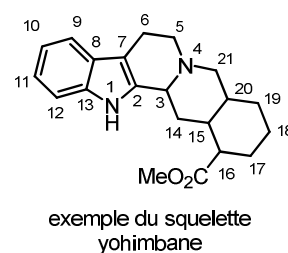
I.2 Composition chimique du genre *Alstonia*

I.2.1 Hypothèse de biogenèse des monomères chez les *Alstonia*

Les plantes du genre *Alstonia* sont des sources riches en alcaloïdes indolomonoterpéniques. Comme déjà évoqué, leur composition est marquée par la prépondérance de squelettes de type macrolane, sarpaginane et mavacurane. Certaines hypothèses de biogenèse ont été démontrées par les travaux de l'équipe de Le Quesne.¹³ Dans cette section, les alcaloïdes du genre *Alstonia* et plus particulièrement les *bis*-indoles seront présentés. Nous nous attarderons sur les modes d'assemblage des multimères. Nous avons choisi de hiérarchiser cette section selon les modes d'assemblages des unités indoliques ce qui permet de proposer une classification des différents alcaloïdes isolés de différentes espèces d'*Alstonia* selon leurs structures.¹⁴

¹³ Burke, D. E.; Cook, J. M.; Le Quesne, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 546–552.

¹⁴ Tout au long de ce travail, nous adoptons la numérotation biogénétique de Le Men et Taylor des alcaloïdes indolomonoterpéniques, elle permet de numérotter l'ensemble des carbones de la strictosidine (**7**) et des alcaloïdes dont elle est le précurseur (voir ci-contre l'exemple du squelette yohimbane). Le Men, J. ; Taylor, W. I. *Experientia* **1965**, 21, 508–510.



I.2.1.1 Hypothèse biogénétique de formation du squelette "sarpaginane "

Le point de départ biogénétique est la strictosidine (**13**), précurseur universel des milliers d'alcaloïdes indolomonoterpéniques connus. La libération de l'hydroxyle est le point de départ de la formation de cette famille chimique. La formation de la fonction éthylène exocyclique et du cycle D présent dans les structures de type mavacurane (**6**) et sarpaginane (**5**) (Figure 2) s'explique par la conjugaison de la double liaison et une amination réductrice conduisant à la geissoschizine (**15**), intermédiaire clé dans la biosynthèse de ces squelettes.

À partir de la geissoschizine (**15**), l'intervention de diverses enzymes d'oxydo-réduction et de décarboxylation permet d'aboutir aux molécules de squelette sarpaginane. D'un point de vue biogénétique une attaque d'un carbanion en C-16 sur le carbone C-5 permettrait de former le cycle ponté E de l'intermédiaire **16**. Ensuite, l'intervention d'enzymes de type estérase ou décarboxylase permettrait d'obtenir la vellosimine (**17**). L'aldéhyde du composé **17** est ensuite réduit formant la 10-déoxysarpagine (**18**) précurseur des molécules de type sarpaginane (Schéma 2).

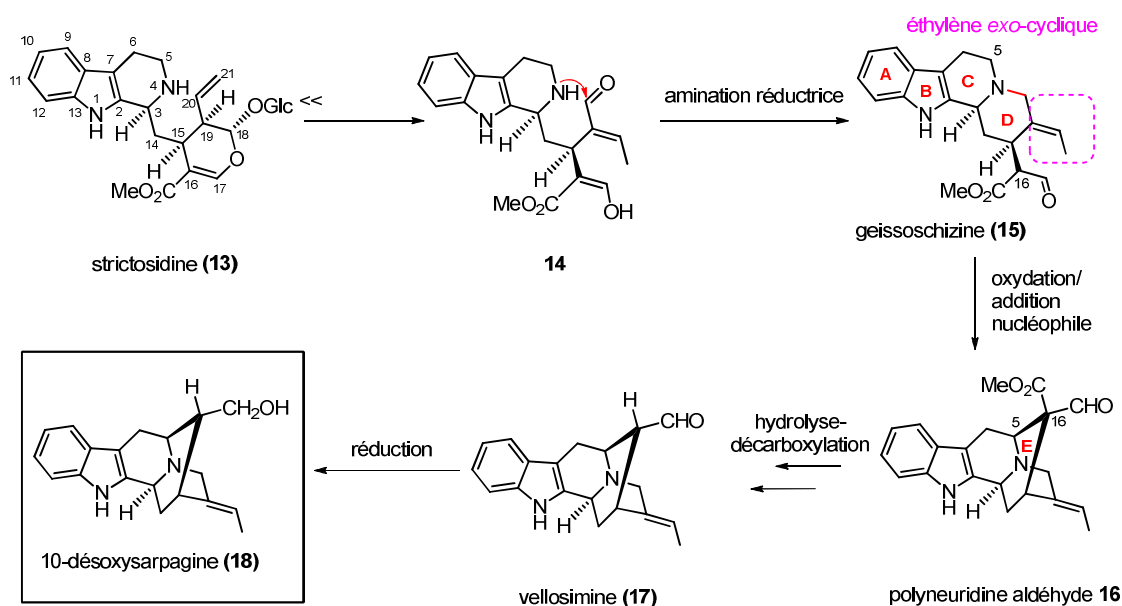


Schéma 2 : hypothèses de biosynthèse des molécules de type sarpaginane

I.2.1.2 Hypothèse biogénétique de formation du squelette "mavacurane"

Selon nos hypothèses de biogenèse, les squelettes de type mavacurane seraient également issus de la strictosidine (**13**). Cependant, à partir de l'intermédiaire **14** deux voies sont ensuite envisageables (Schéma 3).

En prenant l'exemple de la biosynthèse de la pléiocarpamine :

✓ La première voie ferait également intervenir une isomérisation et une amination réductrice formant ainsi le cycle D substitué par une fonction éthyldène comme précédemment décrit. Ensuite, la formation d'une liaison C-N entre l'azote indolique et la fonction malonique formerait le cycle E et conférerait la concavité de la molécule. Le mécanisme de formation de cette liaison laisse quelques interrogations. L'azote indolique est électronégatif ainsi que le carbone de la fonction malonate. Une inversion de polarisation doit intervenir à ce moment précis du processus pour pouvoir former cette liaison.

✓ Dans une seconde voie alternative, la formation du cycle E se ferait avant la formation du cycle D qui serait peut-être plus favorable pour conférer la concavité de la molécule. Enfin, la perte d'un carbone par rapport à la structure du composé **20** de départ pourrait s'expliquer par une *retro*-aldolisation à l'issue de la formation du cycle E, conduisant ainsi à la formation de la pléiocarpamine (**2**).

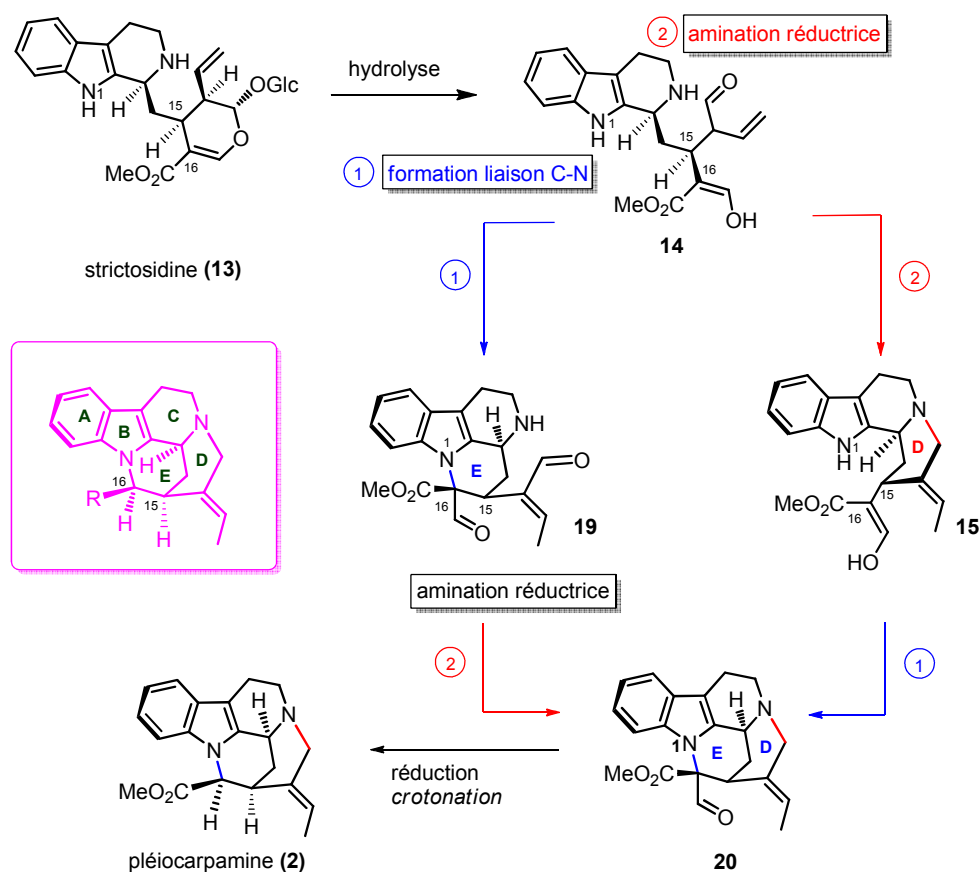


Schéma 3 : hypothèses de biosynthèse des molécules de type mavacurane

I.2.1.3 Présentation plus détaillée de la pléiocarpamine

La pléiocarpamine (2) est un alcaloïde indolomonoterpénique qui a été isolé pour la première fois en 1961 de *Pleiocarpa mutica* (Apocynaceae).⁶⁻¹⁵ La pléiocarpamine (2) possède un squelette de type mavacurane de par la présence d'un cycle E formé par la liaison C-15/C-16. La structure exacte de la pléiocarpamine (2) ainsi que celle de la 16-*épi*-pléiocarpamine (12) ont été déterminées par Hesse *et al.*¹⁶ en 1964. D'après la littérature, la pléiocarpamine ne possède pas d'activité biologique clairement décrite. En effet, on note une activité uniquement lorsque cette dernière est associée à une autre molécule.

¹⁵ Tan, S.-J.; Choo, Y.-M.; Thomas, N. F.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7799–7806.

¹⁶ Hesse, M.; Philipsborn, W. V.; Schumann, D.; Spitteller, G.; Spitteller-Friedmann, M.; Taylor, W. I.; Schmid, H.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 878–911.

À ce jour, aucune synthèse totale de la pléiocarpamine n'a encore été décrite d'où l'intérêt de notre étude.

Plusieurs molécules extraites de *Pleiocarpa mutica* possèdent le squelette de type mavacurane de la pléiocarpamine. Nous pouvons par exemple citer les composés suivants : la 2,7-dihydropléiocarpamine (**21**), la 16-épipléiocarpamine (**12**), le pléiocarpaminol (**22**) (Figure 3).

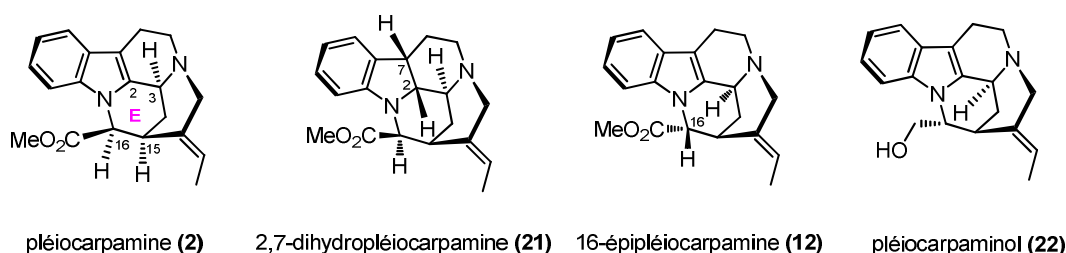


Figure 3 : exemples de molécules de type mavacurane (6)

La pléiocarpamine (**2**) est également retrouvée dans de nombreuses espèces appartenant à la famille des Apocynaceae dans les genres *Alstonia*, *Gonioma* ou *Pleiocarpa*. Comme nous verrons plus bas, elle est également présente dans de nombreux *bis*-indoles tels que la villalstonine, la goniomédine, la macrocarpamine et la pycnanthinine. Il est à noter que la pléiocarpamine (**2**) semble rarement isolée seule ou alors en quantités faibles mais le plus souvent sous forme de pseudodimères¹⁷ (indoliques ou non).

I.2.2 Hypothèses de biogenèse des *bis*-indoles parmi les alcaloïdes du genre *Alstonia*

I.2.2.1 Addition macrolane-macrolane

Alstonia macrophylla est une espèce présente en Asie du Sud-Est et notamment en Thaïlande. Ses racines sont une source de *bis*-indoles de structures originales. On y note cependant une prépondérance de squelettes de type macrolane (exemple de l'alstonérine (**10**), Figure 2). Le squelette « macrolane » **4** comporte un cycle E de type dihydropyrane qui, après hydratation, est en équilibre avec une forme ouverte **23b** (Schéma 4).

¹⁷ Association de deux unités non identiques.

Principe général de la biosynthèse

Le malonate **23b** résultant peut être réduit et crotonisé pour aboutir à deux énones **24** et **25**. À partir de ces deux énones, d'autres unités indolomonoterpéniques peuvent s'additionner par un mécanisme d'addition de Michael d'un phénol indolique (voies A et B).

➤ Les adduits issus de la **voie A** sont généralement isolés sous une forme où le cycle E s'est refermé après une acétalisation suivie d'une déshydratation.

➤ Les alcaloïdes *bis*-indoliques issus de la **voie B** peuvent être rencontrés sous forme ouverte **27** ou bien sous une forme où le cycle E s'est refermé par le mécanisme précédemment décrit. À partir de la forme ouverte **27**, peuvent également se former des acétals (intermédiaires **28**) faisant intervenir le phénol de la seconde unité indolique (**voie C**). Dans cette section nous allons présenter les alcaloïdes *bis*-indoliques issus de cette voie générale.

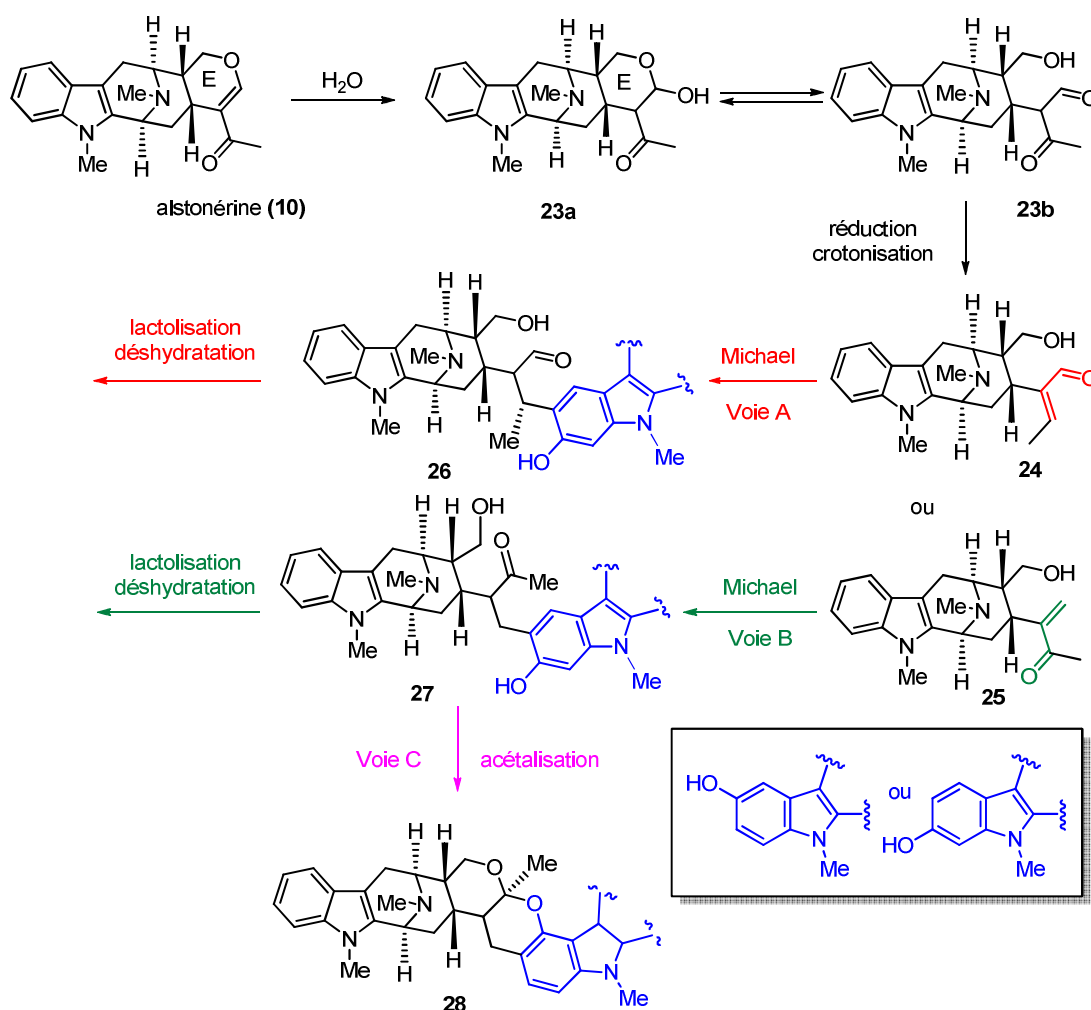


Schéma 4 : voie générale d'addition macrolane-macrolane

exemples :

La perhentinine (**30**) et la lumusidine A (**32**) ont été isolées d'*Alstonia macrophylla* (Schéma 5).⁶ Ces deux molécules de type macrolane-macrolane présentent un point d'ancrage entre le cycle E de la sous-unité **24** dérivée de la talcarpine (mécanisme **voie A**),¹⁸ et le carbone C-10' de l'alstophylline (**29**). La configuration absolue du méthyle porté en C-20 au niveau de la jonction entre les deux sous-unités a été déterminée récemment. En observant la perhentinine (**30**) et la lumusidine A (**32**), on remarque que le cycle E de cette dernière est issu de l'acétalisation suivie d'une déshydratation de la perhentinine (**30**). L'ancrage semble être issu d'une réaction d'addition 1,4 entre la première sous-unité et l'aldéhyde issu de l'ouverture du cycle E de la seconde unité. La perhentinine (**30**) pourrait être un précurseur de la lumusidine B (**31**) et expliquerait ainsi la formation de la lumusidine A (**32**).¹⁹

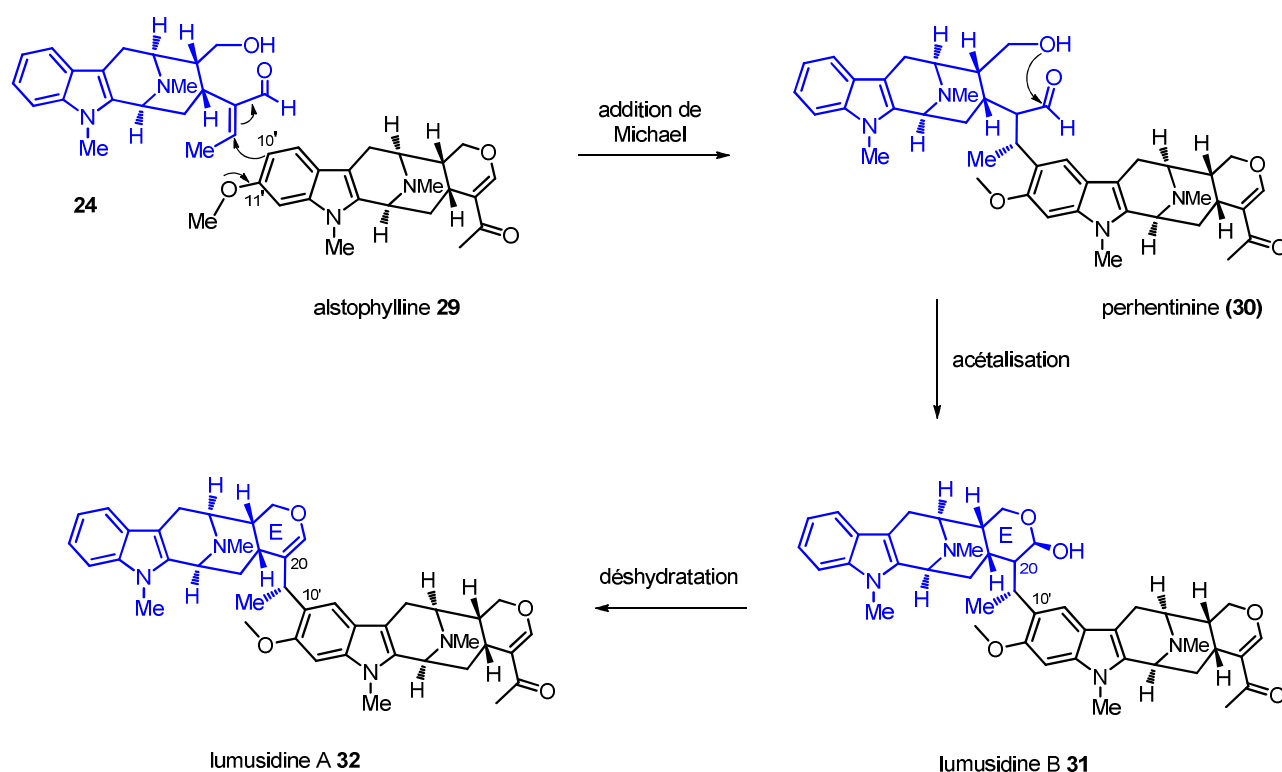
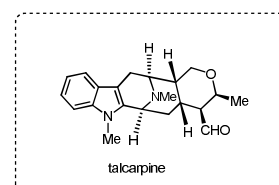


Schéma 5 : exemples de *bis*-indoles à squelette macrolane : perhentinine et lumusidines

¹⁸ Les auteurs ont supposé que la sous-unité **22** dérivait de l'ouverture du cycle E de la talcarpine (molécule isolée de *pleiocarpa mutica*).

¹⁹ Lim, S.-H.; Low, Y.-Y.; Tan, S.-J.; Lim, K.-H.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 942–950.



Nous remarquons également que les monomères sont aussi isolés d'*Alstonia macrophylla* et d'*Alstonia angustifolia* tels que l'alstonisine (**33**) qui possède une structure originale issue de la transposition du cycle C de l'alstophylline (**29**) (Schéma 6).²⁰

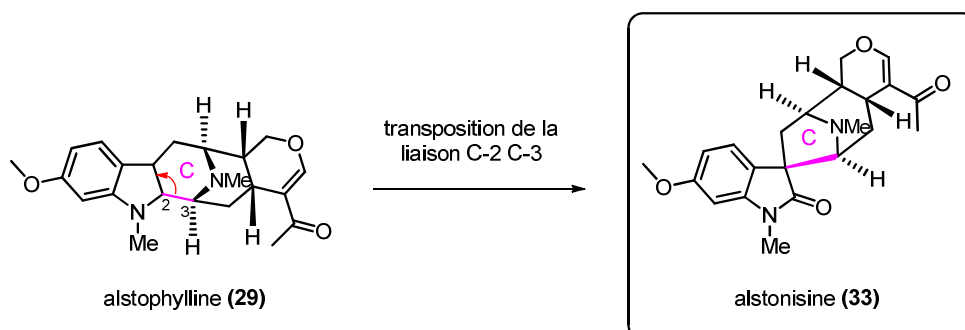


Schéma 6 : monomère isolé d'*Alstonia macrophylla*

I.2.2.2 Additions de type macrolane-sarpaginane

La perhentsisine A (**34**) est un alcaloïde isolé d'*Alstonia angustifolia*.²¹ Ses sous-unités sont liées par les carbones C-9 de la partie sarpaginane et C-21 de la partie macrolane. Ce mode d'assemblage est à rapprocher de celui de la lumusidine A (**32**) précédemment décrit (**voie B**, Schéma 4). La lumutinine D (**36**) isolée d'*Alstonia macrophylla* et également d'*Alstonia angustifolia*, possède des sous-unités de types macrolane et sarpaginane dont la particularité est d'avoir un cycle F. Ce cycle F est obtenu par la formation des liaisons C-11' C-21 et C-10' C-19 (Schéma 7). Le système acétalique est issu de l'hémi-acétalisation du cycle E de la première sous-unité suivie d'une seconde acétalisation avec le phénol indolique de la seconde unité (**voie C**, Schéma 4).²²

²⁰ Yang, J.; Wearing, X. Z.; Le Quesne, P. W.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1431–1440.

²¹ Tan, S.-J.; Lim, K.-H.; Subramaniam, G.; Kam, T.-S. *Phytochemistry* **2013**, *85*, 194–202.

²² Lim, S.-H.; Tan, S.-J.; Low, Y.-Y.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2556–2562.

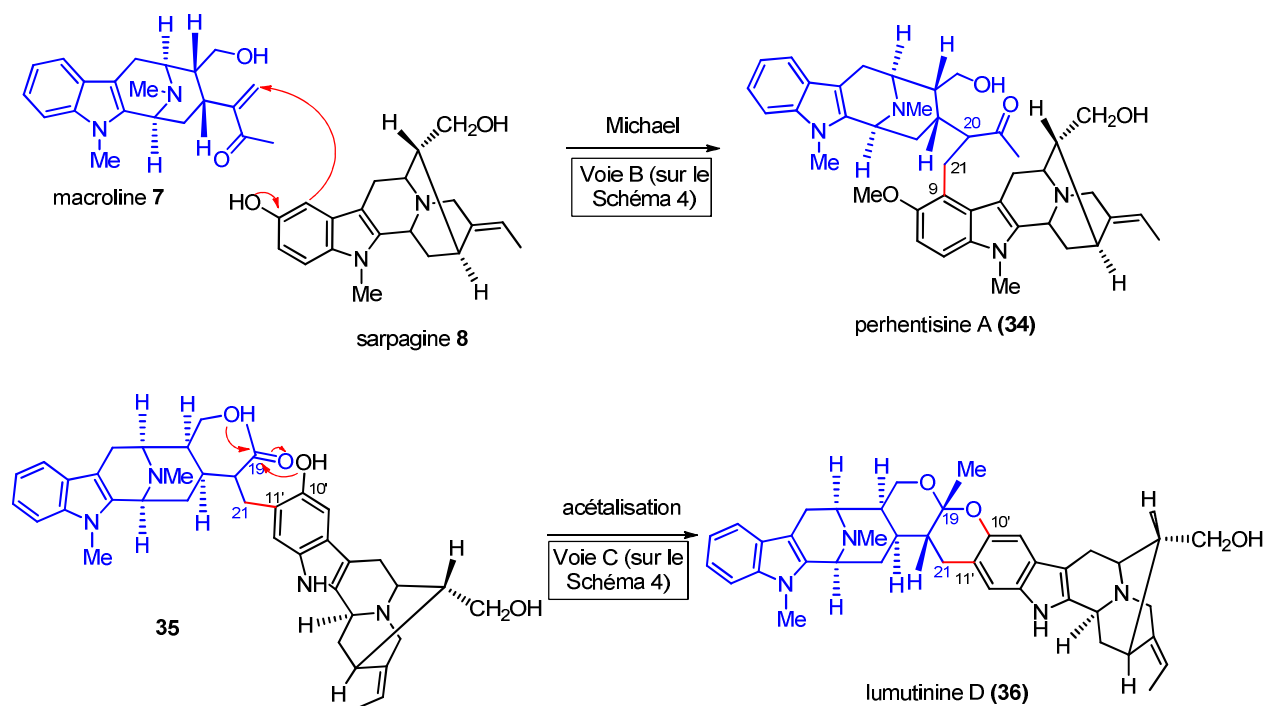


Schéma 7 : molécules de type marcolane-sarpaginane

I.2.2.3 Additions de squelettes de type macrolane sur la pléiocarpamine

I.2.2.3.1 La villalstonine

La villalstonine (**37**) est un *bis*-indole qui a été isolé dans différentes espèces d'*Alstonia* dont *A. angustifolia* et *A. macrophylla*. Sa structure a été déterminée en 1965 par cristallographie.²³ La villalstonine possède une activité antiplasmodiale *in vitro* avec une $CI_{50} = 0,27 \mu M$ sur la souche K1 de *Plasmodium falciparum* résistante à de nombreux médicaments antipaludiques. Elle possède également une activité sur des lignées de cellules cancéreuses du poumon (MOR-P et COR-L3) $CI_{50} < 5 \mu M$. Mais cette activité est tout de même nettement plus faible (facteur 1000) que celle de la vincristine.

La villalstonine (**37**) est composée de l'association de deux alcaloïdes indolomonoterpéniques : la macroline (**7**) et la pléiocarpamine (**2**). Dès les années 1970, Le Quesne a proposé une hypothèse biogénétique de formation de la villalstonine par addition électrophile en s'inspirant de l'hypothèse de Schmidt.⁹ Lors de la synthèse biomimétique de la villalstonine réalisée par Cook, la pléiocarpamine (**2**) a été additionnée sur la fonction énone

²³ Nordman, C. E.; Kumra, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2059–2060.

du composé **38** pour donner l'intermédiaire labile **39** qui après acétalisation a permis par l'obtention de **37** de conforter l'hypothèse de biogenèse (Schéma 8).²⁴

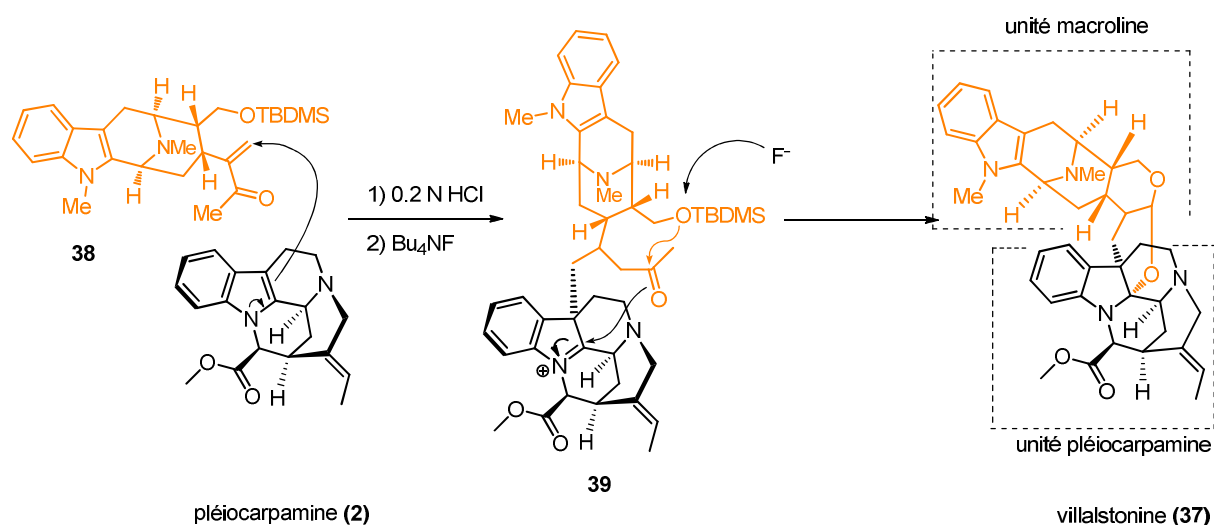


Schéma 8 : hémisynthèse biomimétique de la villalstonine (**37**)

I.2.2.3.2 La macrocarpamine

La macrocarpamine (**40**) (Figure 4) a été isolée pour la première fois de l'écorce d'*Alstonia macrophylla* par Hesse *et al.* en 1978.²⁵ Plus tard, en 1988, l'équipe de Ghedira a isolé des bis-indoles analogues tels que la 10-méthoxymacrocarpamine et le *N*-oxyde de 10-méthoxymacrocarpamine. La molécule présente des activités anti-amibiennes contre *Entamoeba histolytica* (DE₅₀ = 8,12 μM), parasite responsable de la dysenterie amibienne chez l'Homme.

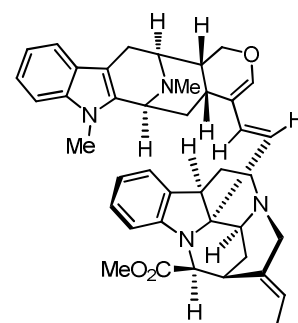


Figure 4 : structure de la macrocarpamine (**40**)

La macrocarpamine possède également une activité moyenne sur des lignées cellulaires cancéreuses telles que les cellules de mélanomes, les cellules de carcinome rénal et

²⁴ Bi, Y.; Zhang, L.-H.; Hamaker, L. K.; Cook, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9027–9041.

²⁵ Mayerl, F.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 337–351.

l'adénocarcinome du sein et du colon. Les activités sur ces cellules ont pour valeurs des CI_{50} allant de 2 à 10 μM .²⁶

En 1998, l'équipe de Cook a décrit la synthèse partielle de la macrocarpamine. Un couplage de la (-)-anhydromacrosalpine-méthine (**41**) avec la pléiocarpamine (**2**) en présence d'acide chlorhydrique 0,2 N en solution dans le THF (Schéma 9) a permis de réaliser l'assemblage avec un rendement de 75 %²⁷ permettant ainsi d'appuyer l'hypothèse biogénétique proposée par Hesse.

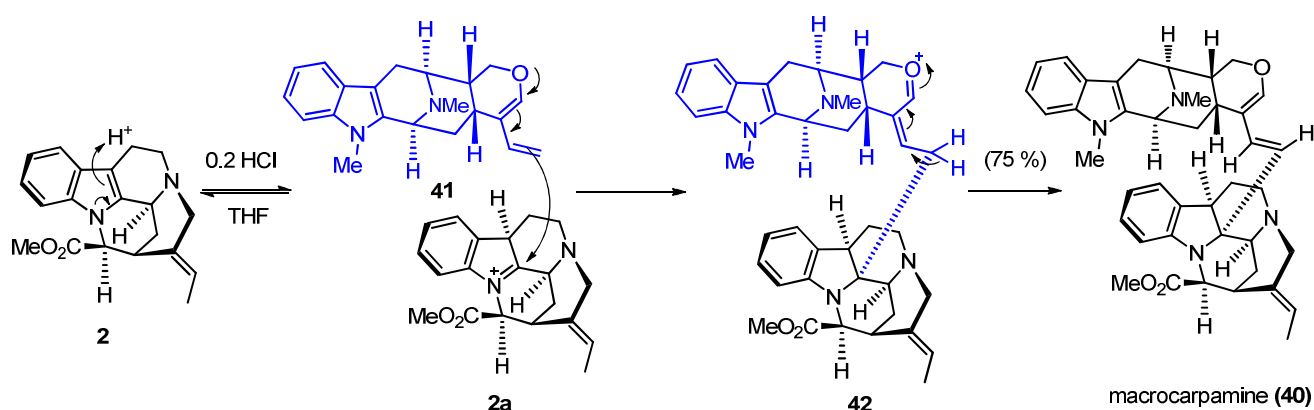


Schéma 9 : hémisynthèse biomimétique de la macrocarpamine (**40**)

I.2.2.4 Adduits de la rhazidine ou de la québrachamine sur la pléiocarpamine

I.2.2.4.1 Les goniomédines

Les goniomédines A (**43**) et B (**44**) sont des alcaloïdes isolés des écorces de *Gonioma malagasi*, plante du Sud-Ouest de l'île de Madagascar.²⁸ Ce sont les premiers exemples de squelette reliant une unité (+)-pléiocarpamine et une unité (-)-québrachamine et (-)-rhazidine (Figure 5). La goniomédine B (**44**) a montré une activité antiplasmodiale envers une souche de *P. falciparum* résistante à la chloroquine avec une CI_{50} de 2,8 μM tandis que la goniomédine A n'est pas active sur ce même test.

²⁶ Keawpradub, N.; Eno-Amooquaye, E.; Burke, P. J.; Houghton, P. J. *Planta Med.* **1999**, 65, 311–315.

²⁷ (a) Gan, T.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5037–5038 ; (b) Gan, T.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1478–1483.

²⁸ (a) Beniddir, M. A.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, M.-E.; Rasoanaivo, P.; Guéritte, F.; Litaudon, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2115–2119 ; (b) Beniddir, M. A.; Martin, M.-T.; Tran Huu Dau, M.-E.; Grellier, P.; Rasoanaivo, P.; Guéritte, F.; Litaudon, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4162–4165.

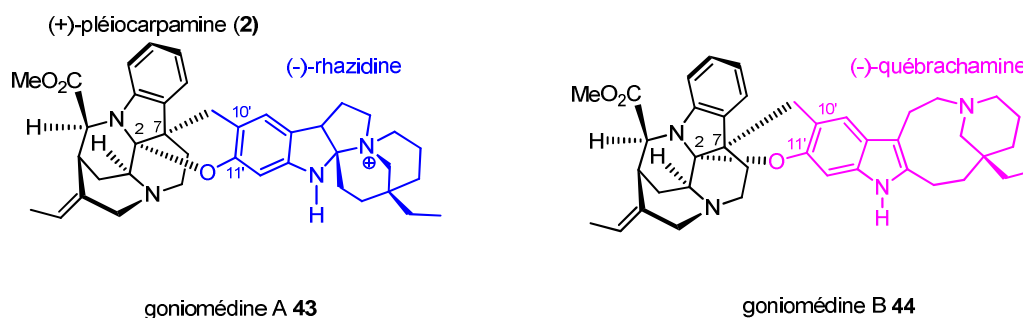


Figure 5 : structure des goniomédines A et B

Une hypothèse biogénétique proposée débute par l'hydroxyméthylation de la (-)-11-hydroxyquébrachamine avec du formaldéhyde.²⁹ Ensuite, une addition conjuguée de la (+)-pléiocarpamine (**2**) sur l'intermédiaire **46** donnerait le pseudodimère **47**. Cet intermédiaire subirait une attaque nucléophile de l'hydroxyle phénolique sur le carbone C-2 de la pléiocarpamine (**2**). Les auteurs ont par ailleurs démontré que la goniomédine A (**43**) est un artefact formé à partir de la goniomédine B (**44**) lors de l'extraction en milieu basique (Schéma 10).

²⁹ Il est couramment admis que le formaldéhyde résulterait de réactions de dégradations microbiennes et expliquerait la présence de méthylènes surnuméraires dans beaucoup de substances naturelles.

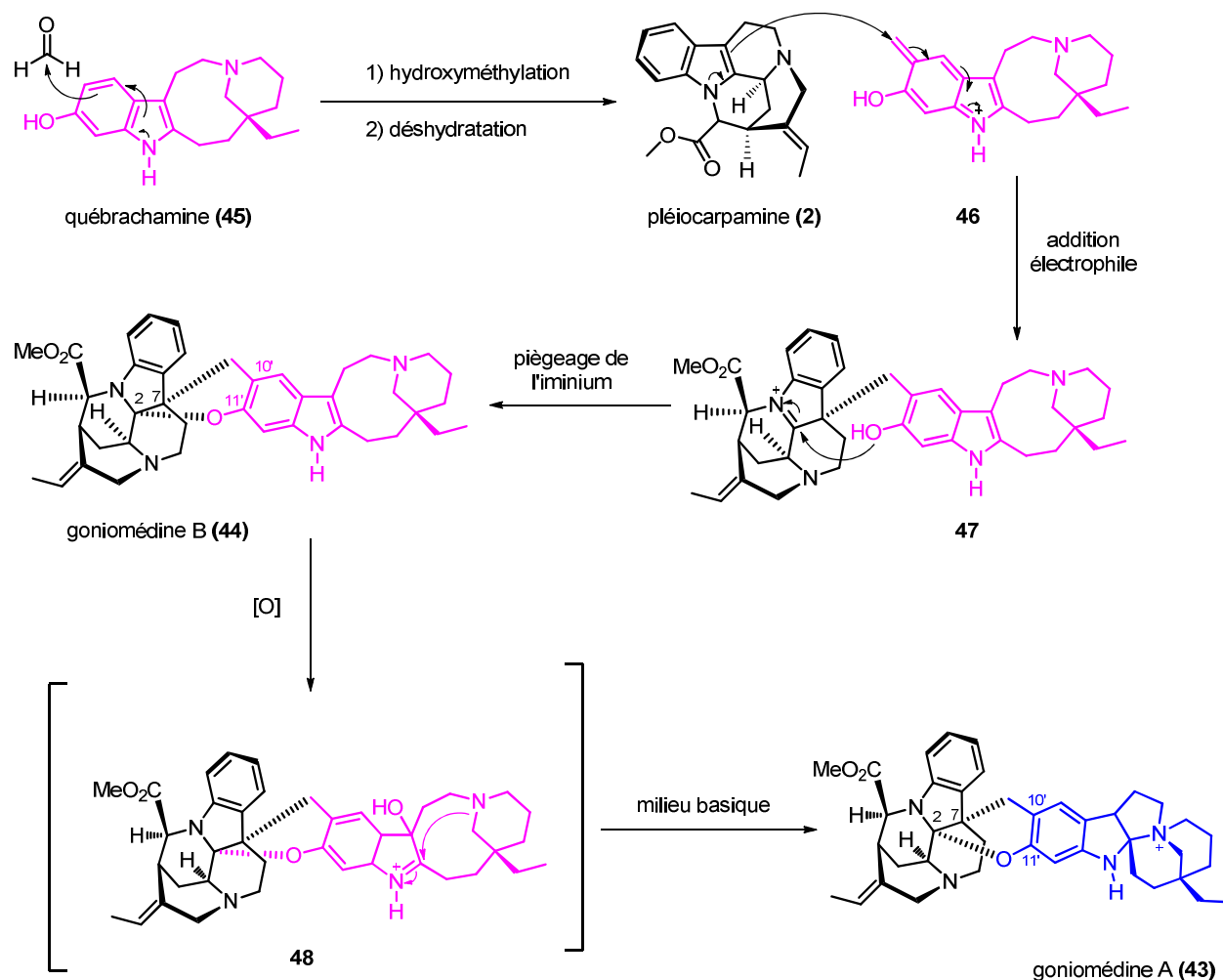


Schéma 10 : Biogenèse proposée des goniomédines A et B

I.2.2.5 Assemblage pléiocarpamine-cabucraline

La plumocraline (**50**) est un alcaloïde extrait d'*Alstonia plumosa* et *Alstonia undulata*.³⁰ Elle est issue de l'addition d'une unité pléiocarpamine (**2**) et une unité cabucraline (**49**). En effet l'hypothèse proposée serait une addition du cycle aromatique *via* la délocalisation initiée par l'hydroxyle non méthoxylé, sur la position 2 de la pléiocarpamine (**2**). Le piégeage de l'iminium permettrait donc d'obtenir la plumocraline (**50**) (Schéma 11).

³⁰ (a) Guillaume, D.; Morfaux, A. M.; Richard, B.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L.; Pusset, J.; Sévenet, T. *Phytochemistry* **1984**, 23, 2407–2408 ; (b) Jacquier, M. J.; Vercauteren, J.; Massiot, G.; Le Men-Olivier, L.; Pusset, J.; Sévenet, T. *Phytochemistry* **1980**, 21, 2973–2977.

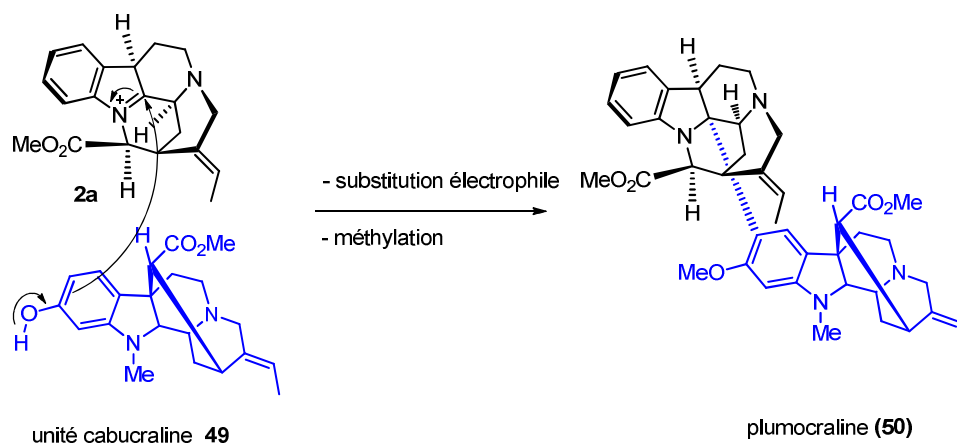
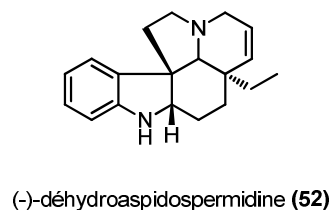


Schéma 11 : biogénèse proposée de la plumocraline (**50**)

I.2.2.6 Adduit pléiocarpamine-déhydroaspidospermidine

I.2.2.6.1 Pycnanthinine

La pycnanthinine (**51**), un alcaloïde *bis*-indolique isolé de *Pleiocarpa pycnantha*, est constitué d'une unité (+)-pléiocarpamine (**2**) et (–)-déhydroaspidospermidine (**52**).³¹ Le couplage entre les deux sous-unités résulterait d'une réaction analogue à la réaction de Mannich.



Dans un premier temps la (–)-déhydroaspidospermidine (**52**) formerait avec le formaldéhyde un iminium **53** sur la position indolique. Puis, la pléiocarpamine (**2**) s'ajouterait avec une réactivité de type énamine. À ce stade le pont méthylène serait formé et, enfin, l'iminium intermédiaire **54** subirait l'attaque nucléophile du cycle aromatique de la déhydroaspidospermidine pour former la pycnanthinine (**51**) (Schéma 12).

³¹ Gorman, A. A.; Dastoor, N. J.; Hesse, M.; von Philipsborn, W.; Renner, U.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1969**, 52, 33–55.

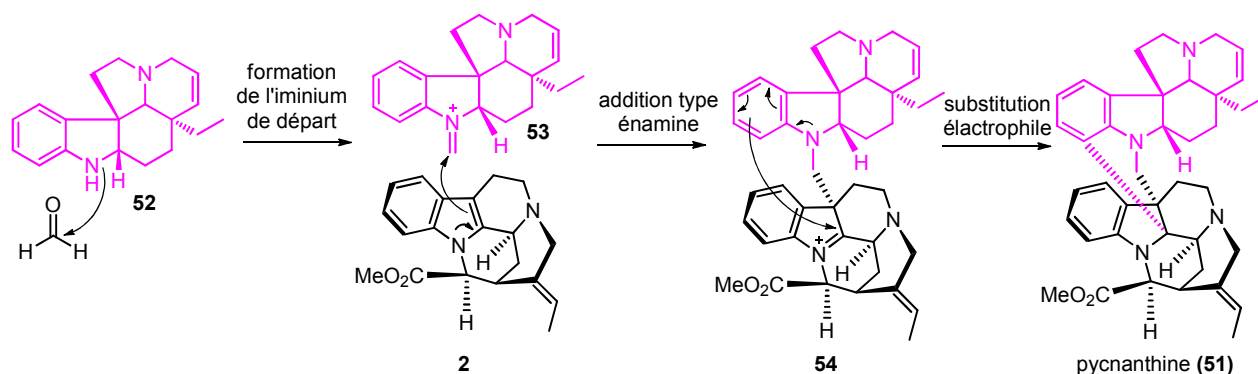
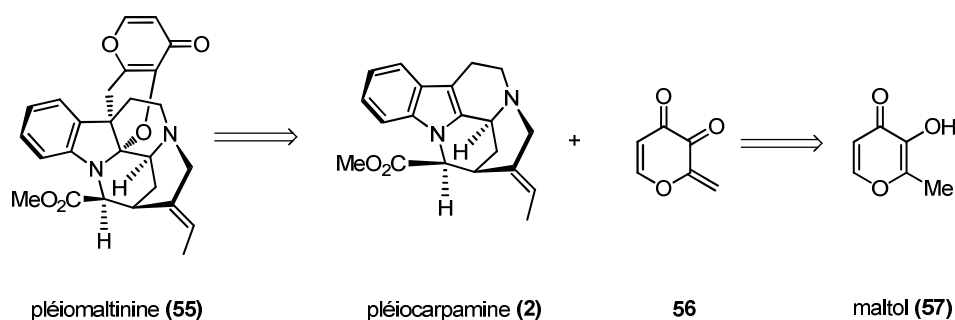
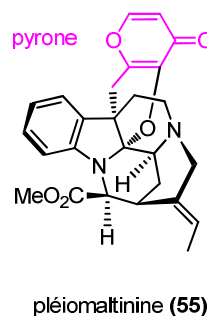


Schéma 12 : hypothèse de biogenèse de la pycnanthine

I.2.2.7 Adduit pléiocarpamine-pyrone

La pléiomaltinine (**55**), isolée par l'équipe de Kam en 2010, est un alcaloïde isolé des écorces d'*Alstonia angustifolia*.³² Elle est composée d'une pléiocarpamine liée à une unité non-alcaloïdique de type maltol. La pléiomaltinine possède une cytotoxicité contre les cellules KB humaines résistantes à la vincristine (VJ300) avec une CI_{50} de 12 $\mu\text{g/mL}$ en présence de vincristine [0,1 $\mu\text{g/mL}$]. En 2010, Porco et son équipe se sont intéressés à l'hémisynthèse de la pléiomaltinine.³³ La rétrosynthèse proposée par les auteurs implique une oxydation du maltol (**57**) qui serait suivi d'un ancrage de la pléiocarpamine (Schéma 13).


 Schéma 13 : rétrobiosynthèse de la pléiomaltinine (**55**)

³² Tan, S.-J.; Choo, Y.-M.; Thomas, N. F.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7799–7806.

³³ Ziegler, R. E.; Tan, S.-J.; Kam, T.-S.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9348–9351.

Les auteurs ont cherché dans un premier temps à oxyder le maltol pour générer l'accepteur de Michael. Dans une première stratégie, une oxydation du maltol par la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) a été tentée sans succès. Ils ont donc considéré que la pyrone oxydée **56** pourrait venir d'un précurseur comme la 3-siloxy-4-pyrone (**59**) par désilylation par un fluorure. Le traitement de **59** et du *N*-méthyl carbazole **58** avec le fluorure de tétra-*n*-butylammonium (TBAF) a abouti à la formation du composé **60** avec 43 % de rendement (Schéma 14).

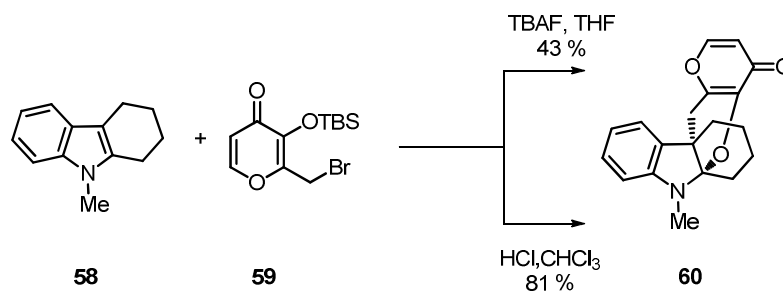


Schéma 14 : modèle d'assemblage de la pléiomaltinine (**55**)

La réaction a été optimisée dans d'autres conditions en utilisant notamment l'acide chlorhydrique dans le chloroforme. Les auteurs ont alors obtenu un rendement de 81 %. En utilisant les conditions ayant donné les meilleurs résultats sur le modèle, les auteurs ont appliqué la méthode à la pléiocarpamine (**2**) obtenue par extraction. A cet effet, les auteurs ont fait réagir le siloxypyrone **59** avec l'acide chlorhydrique dans l'acétonitrile pour obtenir la pléiomaltinine (**55**) avec 51 % de rendement. Un seul diastéréoisomère a été obtenu après purification par HPLC préparative. La diastéréosélectivité de cette réaction proviendrait, selon les auteurs, de l'attaque de la face convexe du squelette pentacyclique de la pléiocarpamine (**2**) (Schéma 15).

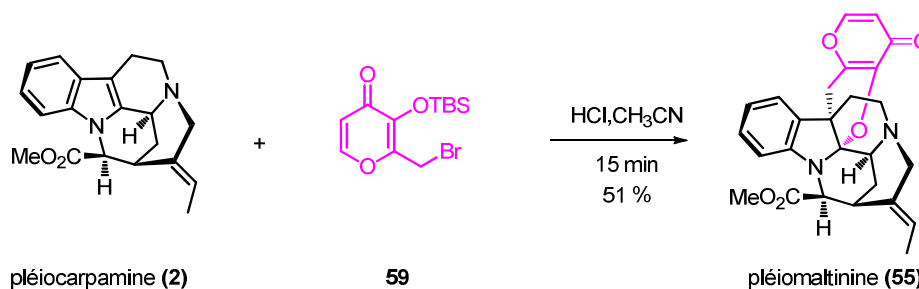


Schéma 15 : hémisynthèse de la pléiomaltinine (**51**)

II. Présentation de la bipléiophylline et du projet

II.1 La bipléiophylline : une structure indolique parmi les plus complexes

La bipléiophylline (**1**) est un alcaloïde *bis*-indolique qui a été isolé en 2008 en Malaisie des écorces d'*Alstonia angustifolia*. Cet alcaloïde obtenu de façon très minoritaire (2 mg/kg), possède une structure composée de deux unités indoliques séparées par une plateforme aromatique.³⁴ Sa structure est particulièrement originale. En effet, c'est le premier exemple de *bis*-indole résultant de la condensation de deux pléiocarpamines (**2**). D'autre part, cette molécule est aussi le premier exemple de *bis*-indole dont les deux monomères sont liés par une plateforme aromatique en l'occurrence l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque (Figure 6).

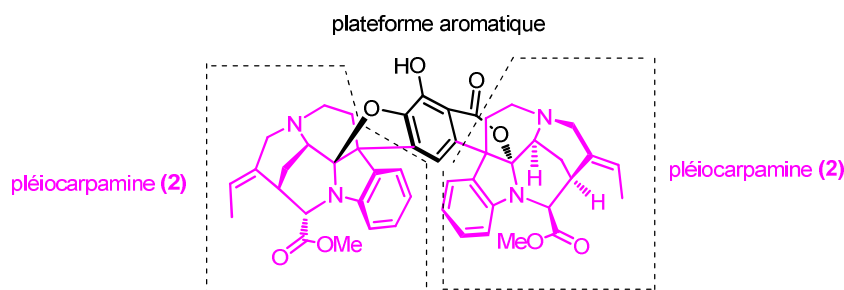


Figure 6 : structure de la bipléiophylline (**1**)

Les évaluations biologiques préliminaires effectuées ont montré que la bipléiophylline possède une cytotoxicité moyenne contre les cellules KB humaines résistantes à la vincristine (VJ300) avec une CI_{50} de 3,2 $\mu\text{g/mL}$. Contre les cellules Jurkat, la molécule a également montré une activité à 3,7 $\mu\text{g/mL}$.

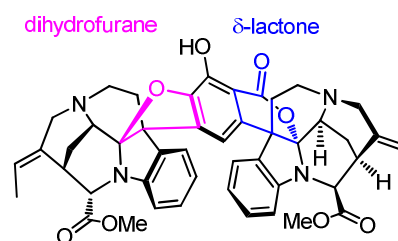


Figure 7 : connexions sur la plateforme aromatique

Les deux unités pléiocarpamine sont connectées sur la plateforme aromatique *via* deux liaisons carboxyle et éther pour former une δ -lactone et un cycle dihydrofurane (Figure 7 : connexions sur la plateforme aromatique).

³⁴ Kam, T.-S.; Tan, S.-J.; Ng, S.-W.; Komiyama, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3749–3752.

II.2 Hypothèse de biogenèse de la bipléiophylline

Selon Kam *et al.*³⁴ le processus pourrait être initié par l'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque (**61**) (encore dénommé acide pyrocatechuique) qui subirait une addition nucléophile du carbone C-7 de la pléiocarpamine (**2**) sur la forme *ortho*-quinone **3**. L'hydroxyle de la fonction carboxylique viendrait ensuite piéger l'iminium : le premier ancrage pléiocarpamine sur l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque serait ainsi réalisé (Schéma 16).

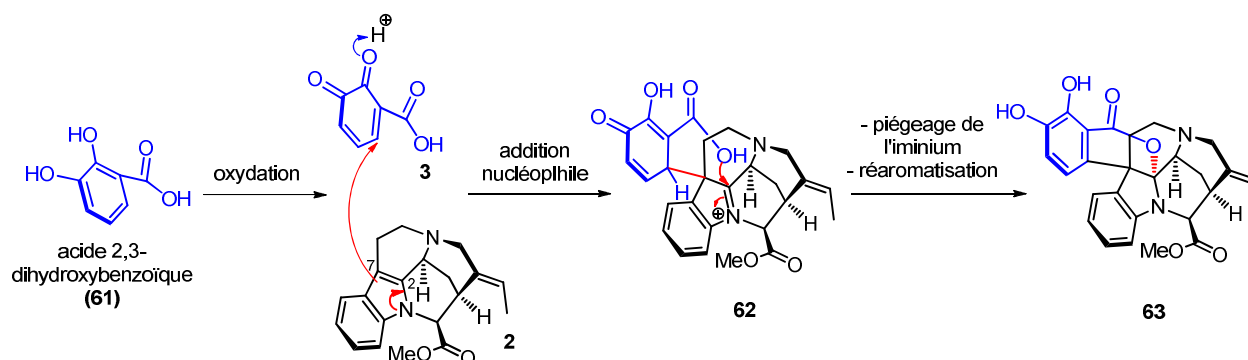


Schéma 16 : premier accrochage lors de la biogenèse de la bipléiophylline (**1**)

Une seconde oxydation de la plateforme aromatique aurait lieu, permettant l'addition d'une seconde unité pléiocarpamine par une attaque 1-6 sur l'intermédiaire **62**. L'iminium du composé **65** serait ensuite piégé de façon intramoléculaire par l'hydroxyle phénolique pour aboutir à la bipléiophylline (**1**) (Schéma 17).

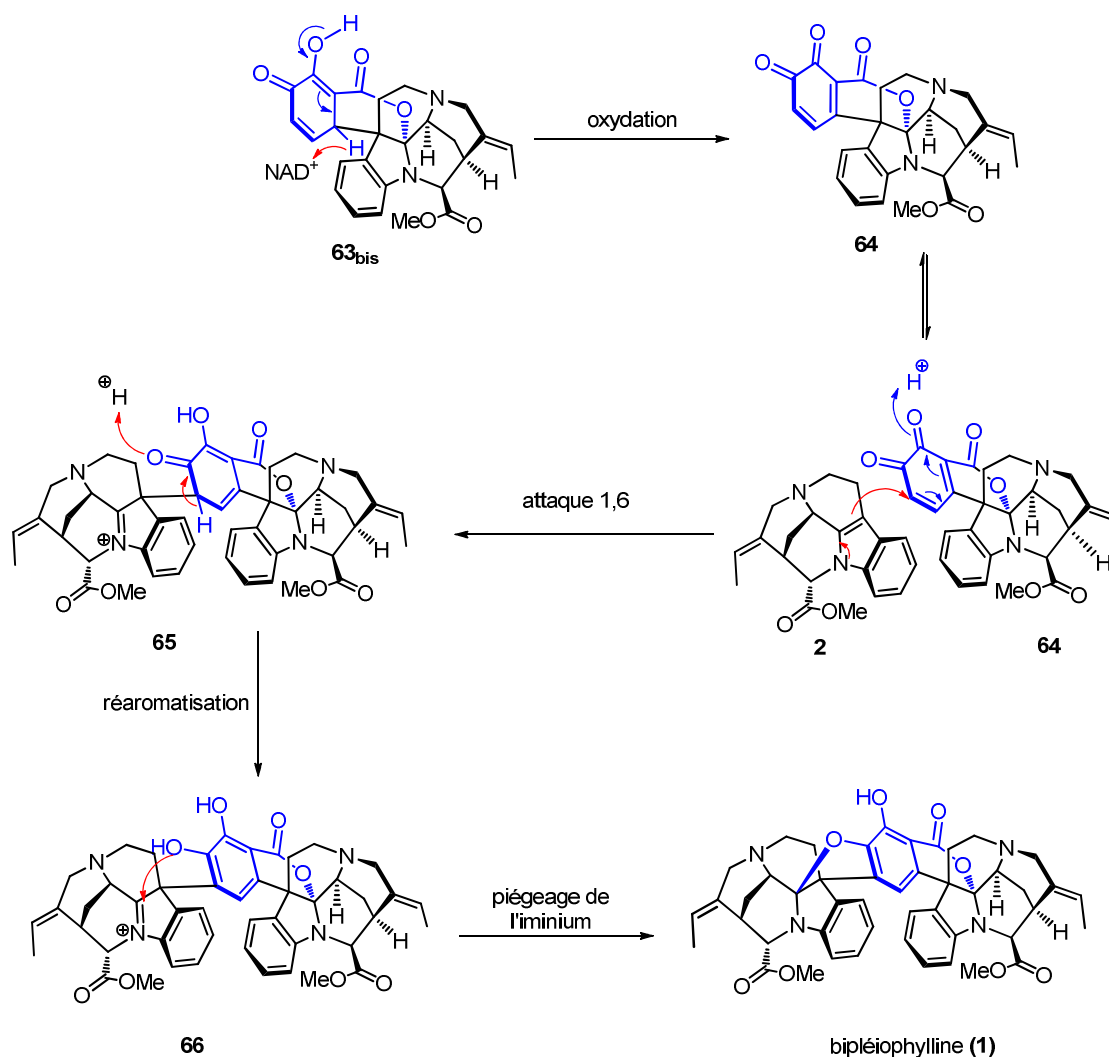


Schéma 17 : second ancrage lors de la biogenèse de la bipléiophylline

Encore plus récemment, la voacalgine A (**67**) a été isolée des écorces de *Voacanga grandifolia*.³⁵ Sa structure correspond à un fragment de la bipléiophylline où une seule unité pléiocarpamine se serait ancrée sur la même plateforme aromatique. Pour la voacalgine (**67**), la pléiocarpamine s'est ancrée sur la plateforme aromatique oxydée **3** par addition 1,6 puis neutralisation du phénol. En considérant de manière logique la voacalgine (**67**) comme précurseur de la bipléiophylline, une modification mineure de l'hypothèse de biogenèse de la bipléiophylline peut être apportée. La première unité indolique s'ancrerait sur l'*ortho*-quinone par addition 1,6 puis la seconde par addition 1,4 suivie d'une neutralisation de l'iminium par le groupement carboxylate. Cet ordre d'addition est inversé par rapport à la proposition de biogenèse de Kam *et al.* (Schéma 18).

³⁵ Hirasawa, Y.; Arai, H.; Rahman, A.; Kusumawati, I.; Zaini, N. C.; Shiota, O.; Morita, H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 10869–10875.

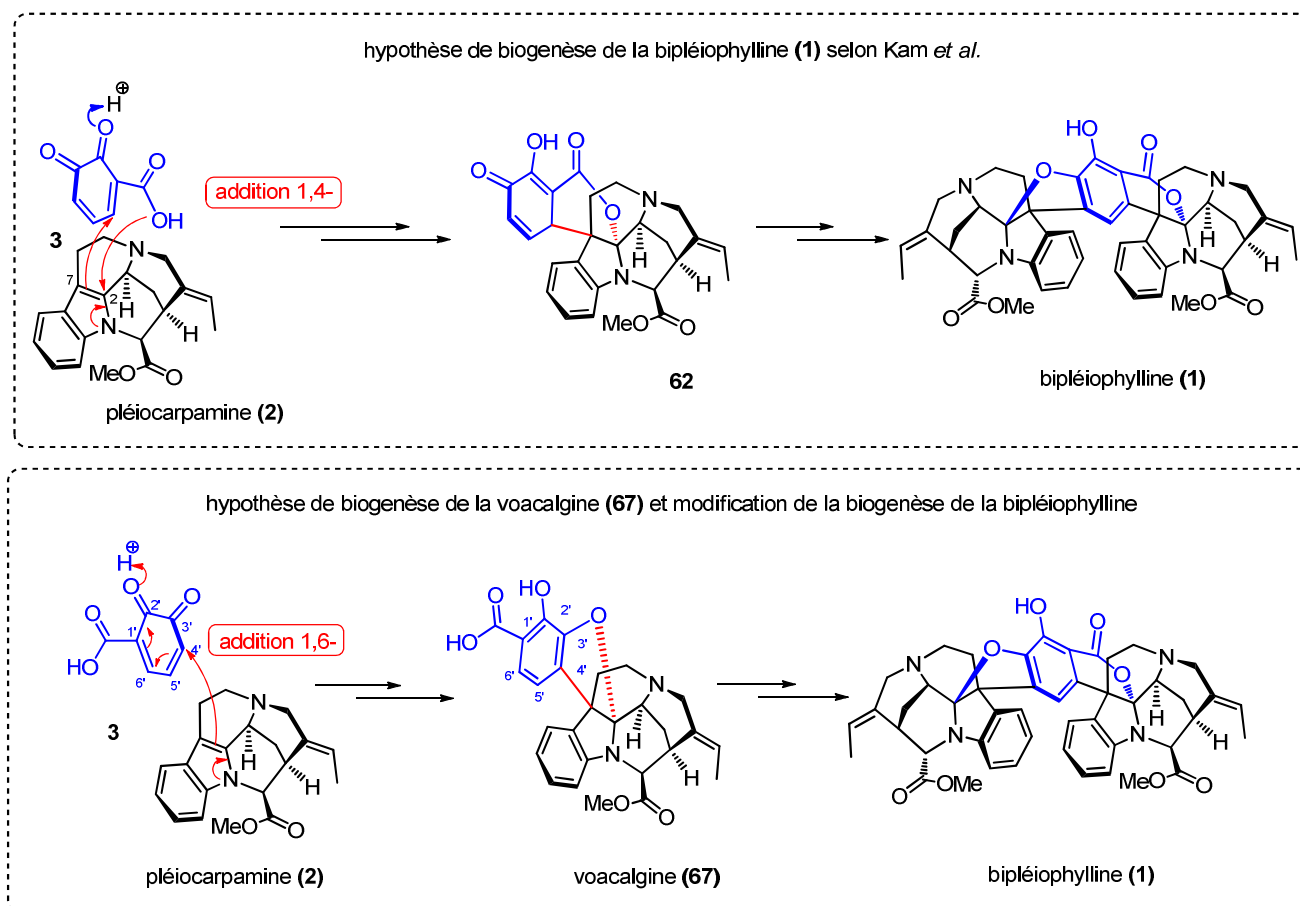


Schéma 18 : modification de l'hypothèse de premier accrochage

II.3 Stratégie biomimétique générale envisagée

L'hypothèse de biogenèse de la bipléiophylline mais aussi de la voacalgine nous permet d'imaginer une approche de synthèse biomimétique de ces deux alcaloïdes originaux (**1**).

Afin d'obtenir le squelette complexe de la bipléiophylline (**1**), notre projet se divise en trois parties (Schéma 19) :

- ✓ Dans un premier temps, le but est de synthétiser la pléiocarpamine (**2**) avec son squelette pentacyclique très particulier.
- ✓ Ensuite, il s'agit d'étudier des conditions d'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque.
- ✓ Enfin, l'étape clé sera de trouver les conditions d'assemblage qui permettraient de former la bipléiophylline (**1**).

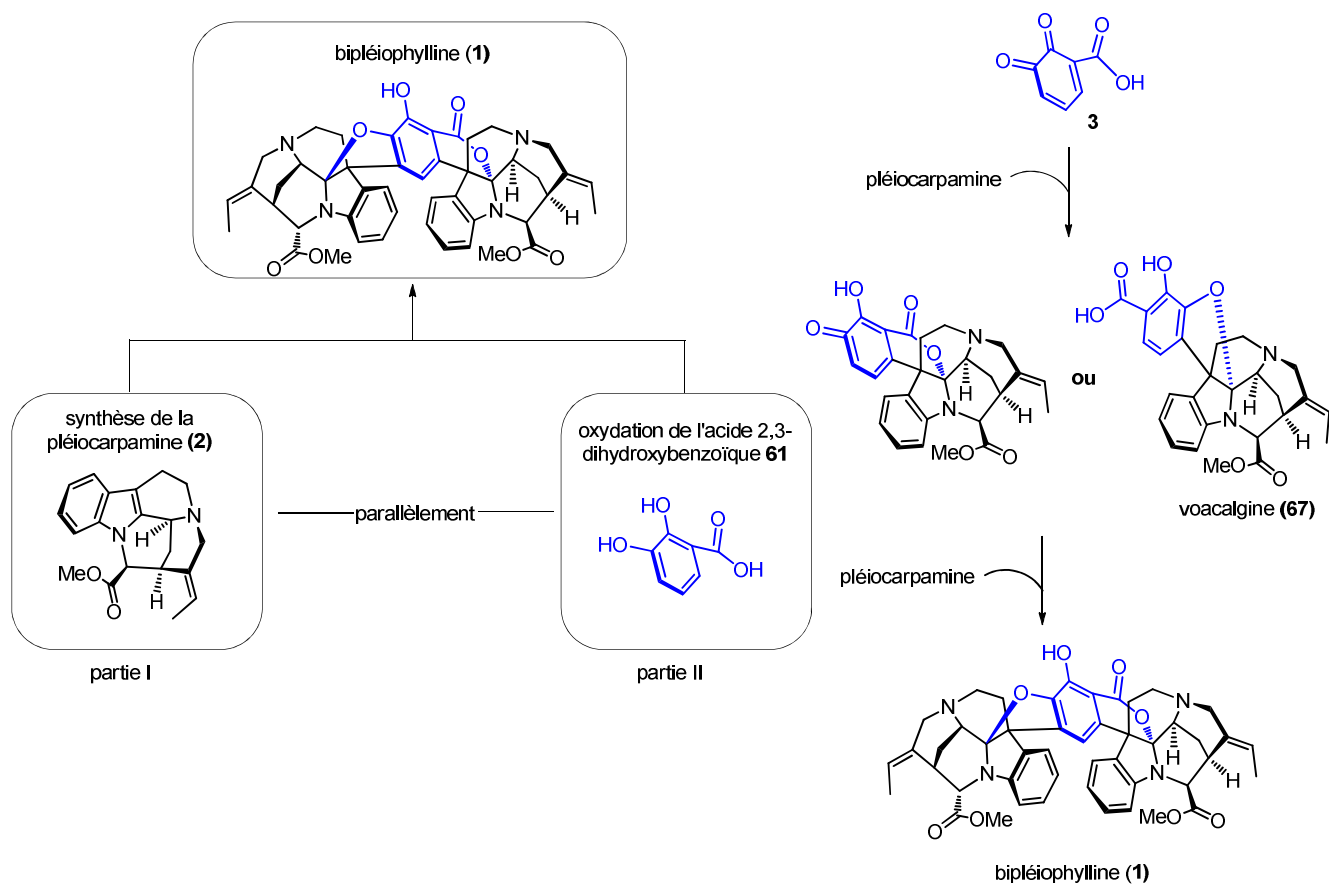


Schéma 19 : stratégie générale du projet

III. Vers la synthèse de la pléiocarpamine

III.1 Analyse bibliographique

Dans cette section nous nous intéresserons tout d'abord à la synthèse d'indoloquinolizidines passant par la réaction de Pictet-Spengler. En effet, l'étude de ces structures nous permettra d'envisager la construction des cycles A, B, C et D de la pléiocarpamine (**2**). Nous verrons également le cas où les cycles A, B, C et D sont obtenus *via* la réaction de Polonovski-Potier, ainsi que les additions possibles sur le carbone C-15 en passant par cette même réaction. Enfin, nous nous intéresserons à la synthèse d'analogues de la pléiocarpamine tels que l'épipléiocarpamine (**12**) et la 2,7- dihydropléiocarpamine (**22**) notamment la construction du cycle E (Schéma 20).

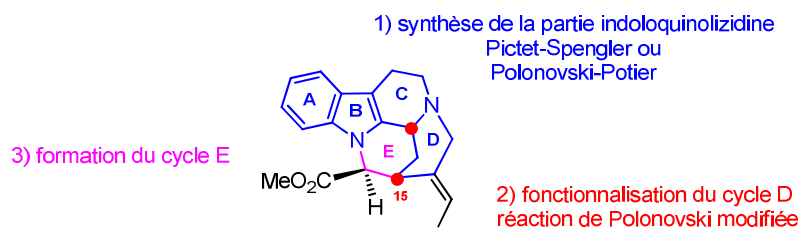


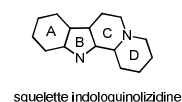
Schéma 20 : synthèse d'indoloquinolizidine pour l'accès à la pléiocarpamine

III.1.1 Une synthèse efficace d'indoloquinolizidine

En 1990, Winterfeldt³⁶ *et al.* se sont intéressés à la synthèse d'indoloquinolizines³⁷ à partir du tryptophane **68**. La première étape de cette synthèse est l'estérification du L-tryptophane **68**. Le tryptophane estérifié **69** est ensuite engagé dans une réaction de Pictet-Spengler en présence de 1,1,3,3-tétraméthoxypropane (**70**) en milieu acide afin d'obtenir les deux isomères **71a** et **71b** stables en proportion 1:2 (Schéma 21). Ensuite, en présence de méthylvinylcétone en milieu basique le composé **72** est obtenu en mélange de deux diastéréoisomères. En milieu biphasique, en présence de sulfate de tétrabutylammonium, d'hydroxyde de sodium et de chlorure d'acétyle les composés **73a** et **73b** sont finalement obtenus (Schéma 21).

³⁶ Peng, S. ; Winterfeldt, E. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 313–318.

³⁷ Le squelette indoloquinolizidine est une β -carboline possédant un quatrième cycle D :



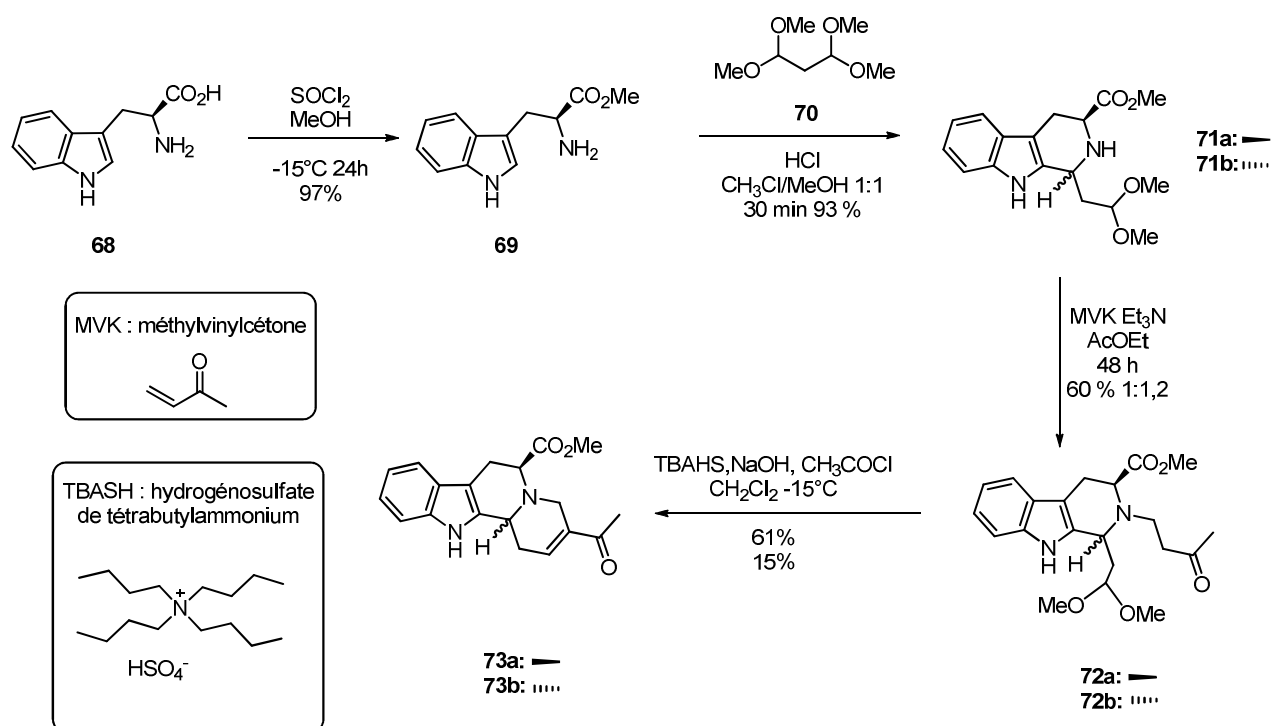


Schéma 21 : synthèse d'une indoloquinolizidine

III.1.2 Réaction de Polonovski-Potier en série indolique

La réaction de Polonovski-Potier est un élément de bibliographie qui sera commun aux *chapitres I et II*.

↳ Les réactions de Polonovski et Polonovski-Potier permettent de former des iminiums

La réaction dite de « Polonovski-Potier », est une méthode utilisée afin de synthétiser des sels de 5,6-dihydropyridinium. Cette réaction est une variante de la réaction de Polonovski décrite en 1927.³⁸ Lorsqu'elle est utilisée en série pipéridinique, cette réaction a pour départ une 3-alkylpipéridine insaturée en position 3-4. Une réaction d'oxydation de l'azote en présence d'acide *meta*-chloroperbenzoïque permet d'obtenir le composé *N*-oxyde **75**. Ensuite, pour obtenir le sel de 5,6-dihydropyridinium, un traitement par l'anhydride

³⁸ (a) Polonovski, M. ; Polonovski, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1927**, 41, p. 1190–1208. (b) Cavé, A.; Kan-Fan, C.; Potier, P.; Le Men, J. *Tetrahedron* **1967**, 23, 4681–4689.

acétique (réaction de Polonovski) ou par l'anhydride trifluoroacétique (Polonovski-Potier) permet d'obtenir le sel de 5,6-dihydropyridinium **77** (Schéma 22).³⁹

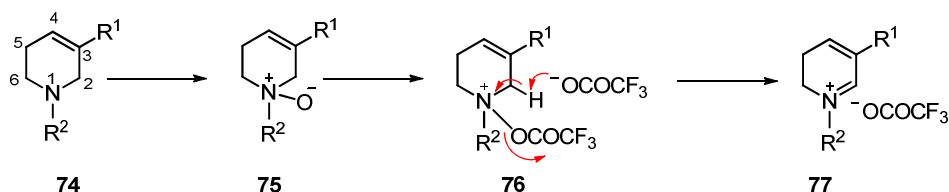


Schéma 22 : réaction de Polonovski-Potier

↳ Les sels de 5,6 dihydropyridinium peuvent être stabilisés et masqués

Toutefois, en raison de la faible stabilité des composés dihydropyridiniums, des méthodes de piégeage et de régénération de l'iminium formé ont été développées.

❖ La première méthode, développée notamment par l'équipe du professeur Husson, permet de piéger ces sels par un ion cyanure en milieu acide pour conduire à des aminonitriles (2-cyano- Δ^3 -pipéridine **78**).⁴⁰ La régénération du sel en condition neutre est réalisée par exemple à l'aide du tétrafluoroborate d'argent ou du chlorure de zinc.⁴¹

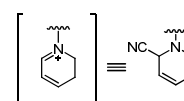
❖ La seconde méthode a été proposée par Marazano *et al.*⁴² Les ions méthanolate s'additionnant en position 4 d'un sel de dihydropyridinium, plutôt qu'en position 2 pour les ions cyanures, la réaction de piégeage a été réalisée dans une solution de méthanolate de sodium. L'énamine **79** formée est libérée par un équivalent d'acide (CSA, APTS) conduisant également aux mêmes sels de dihydropyridinium (Schéma 23).

³⁹ (a) Grierson, D. S.; Harris, M.; Husson, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1064–1082 ;
(b) Ahond, A.; Cave, A.; Kan-Fan, C.; Husson, H. P.; De Rostolan, J.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5622–5623 ; (c) Cave, A.; Kan-Fan, C.; Potier, P.; Le Men, J., *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4681–4689.

⁴⁰ Une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine est un système α -aminonitrile pipéridine insaturé (voir ci-contre.)

⁴¹ Guibe, F.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5055–5058.

⁴² Gil, L.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 707–710.



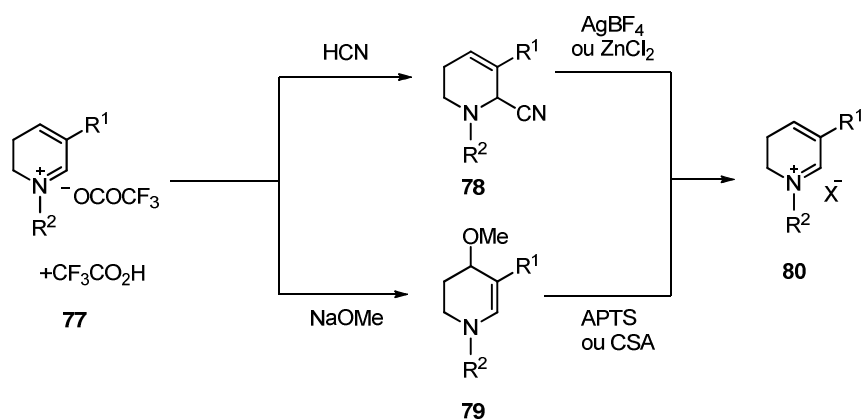


Schéma 23 : stabilisation et régénération des sels de 5,6-dihydropyridinium

↳ Les sels de dihydropyridinium : des électrophiles permettant d'accéder à des squelettes d'alcaloïdes.

L'équipe du professeur Husson⁴³ s'est intéressée à l'addition de malonates sur des dihydropyridiniums. Comme nous verrons par la suite, la stratégie de synthèse que nous avons développée s'inspirera des travaux du professeur Husson sur les 2-cyano- Δ^3 -pipéridine et la synthèse des alcaloïdes de type corynane (Figure 8).

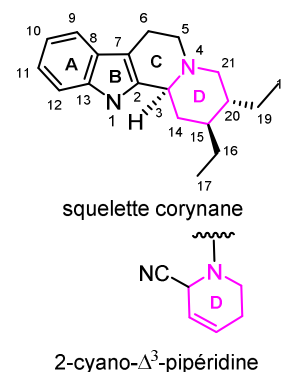


Figure 8 : squelette corynane

Ainsi, une stratégie particulièrement élégante pour la synthèse de ce type d'alcaloïdes est de construire le squelette tricyclique substitué par une chaîne latérale malonique à partir d'un sel de dihydropyridinium **83**. Ce sel peut subir une addition conjuguée d'un anion malonique tel que **83** et l'énamine résultant peut se cycliser pour former le cycle C par une réaction de Pictet-Spengler.

⁴³ Grierson, D. S.; Vuilhorgne, M.; Lemoine, G.; Husson, H. P. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4439–4452.

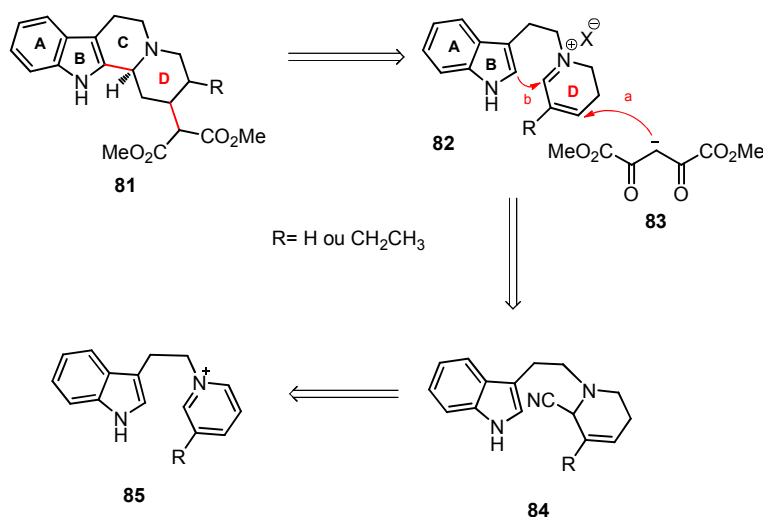
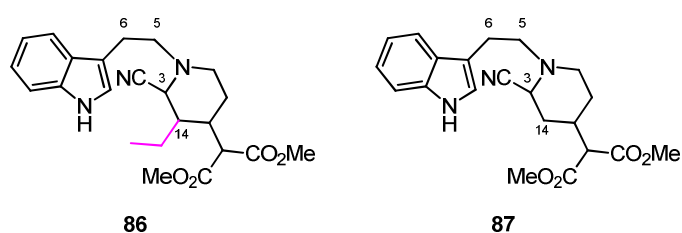


Schéma 24 : rétrosynthèse des composés indoloquinolizidine

Par cette méthodologie, la synthèse de deux systèmes tétracycliques a été développée. Le premier système préparé à partir de l'aminonitrile **86** qui porte une chaîne éthyle sur son carbone C-14 représente une série non naturelle d'alcaloïdes de type corynane. Par contre le second système a été préparé à partir d'un α -aminonitrile non substitué **86**. La séquence de synthèse a donc été divisée en deux parties. Dans un premier temps la préparation des aminonitriles **86** et **87** puis dans un second temps la libération de l'iminium masqué (Figure 9).


 Figure 9 : structure des aminonitriles **86** et **87**

Ensuite, par réduction du pyridinium au borohydrure de sodium la tétrahydropyridine **89** a été obtenue. Pour éviter la cyclisation éventuelle de Pictet-Spengler lors de la formation du N-oxyde, l'azote indolique a été protégé (Schéma 25) par un groupement phenylsulfonyle désactivant.

Pour la synthèse de ces alcaloïdes de type corynane, le système tétracyclique a été construit en deux étapes à partir du sel de 5,6-dihydropyridinium **82**. En effet dans cette approche, le motif dihydropyridinium **82** a été généré *in situ* à partir d'une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **84**, elle-même obtenue à partir du pyridinium **85**.

La préparation de ces deux composés a pour départ la préparation de leur pyridinium correspondant, préparation qui n'a pas été décrite par les auteurs.

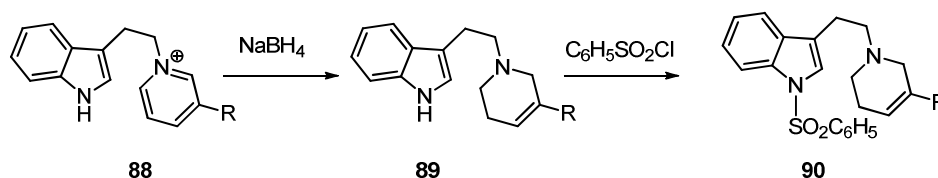


Schéma 25 : synthèse de la tétrahydropyridine **90**

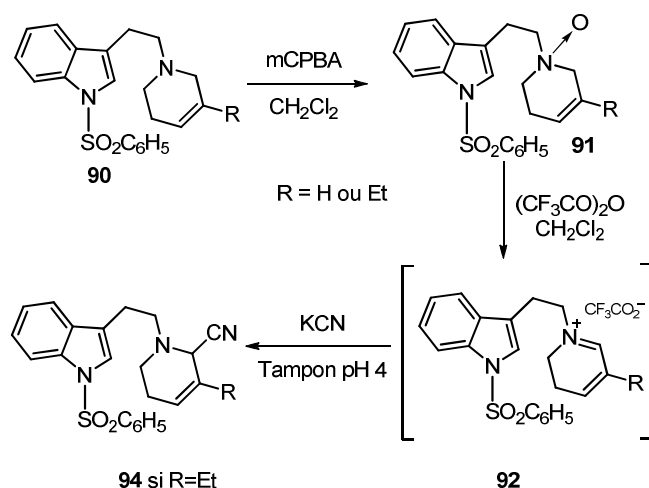


Schéma 26 : préparation des composés aminonitrile **93**

À ce stade, le composé *N*-oxyde **91** a été préparé par réaction du dérivé **90** avec l'acide *meta*-perchlorobenzoïque dans le dichlorométhane. Les aminonitriles **93** ont ensuite été obtenus par réaction des *N*-oxydes avec l'anhydride trifluoroacétique générant des intermédiaires très réactifs de type iminium qui ont été piégés par le cyanure de potassium (Schéma 26).

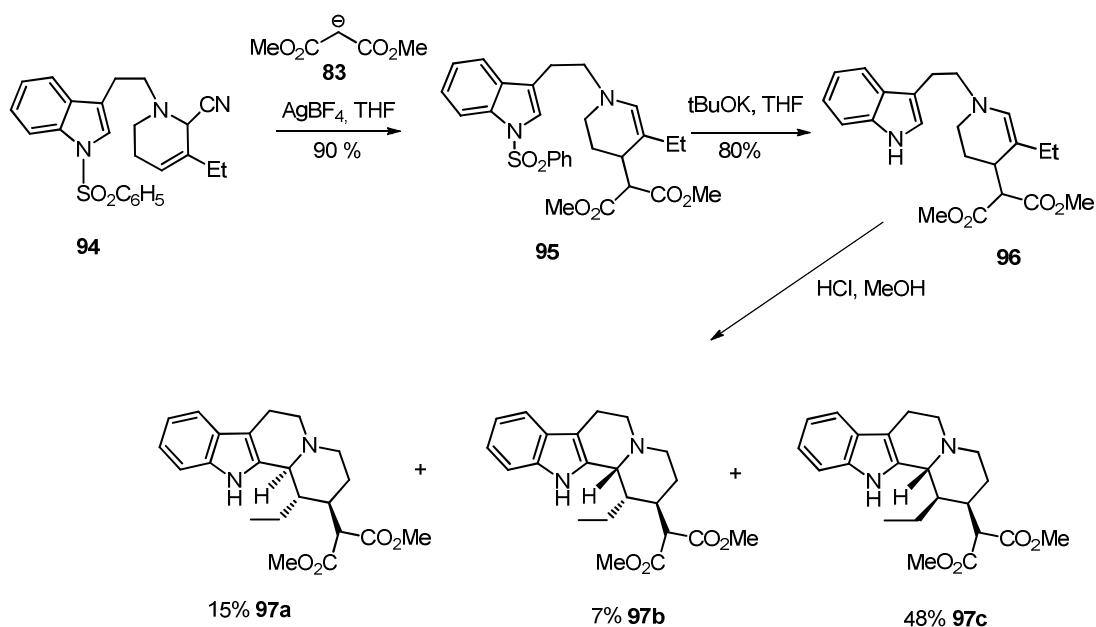
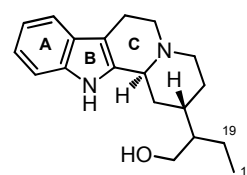


Schéma 27 : synthèse des indoloquinolizidines **97a**, **97b** et **97c**

La cyano-pipéridine **94** a été traitée par du tétrafluoroborate d'argent pour régénérer l'iminium masqué qui a été mis en réaction avec le malonate de diméthyle pour donner l'énamine **95** avec un rendement de 90 %. Le composé obtenu a ensuite été déprotégé pour former le composé **96** pour permettre la fermeture du cycle C. Puis dans le méthanol anhydre saturé en acide chlorhydrique, les produits **97a**, **97b**, **97c** sont ainsi formés (Schéma 27).

III.1.3 Synthèse des dihydroterburnines

Les réactions de Polonovski-Potier ont également été étudiées dans les années 80 par Lounasmaa *et al.* en vue de former des alcaloïdes tétracycliques. En 1990, la synthèse de la (±)-18,19-dihydrohuterburnine (**98**) a ainsi été décrite.⁴⁴



18,19-dihydrohuterburnine (**98**)

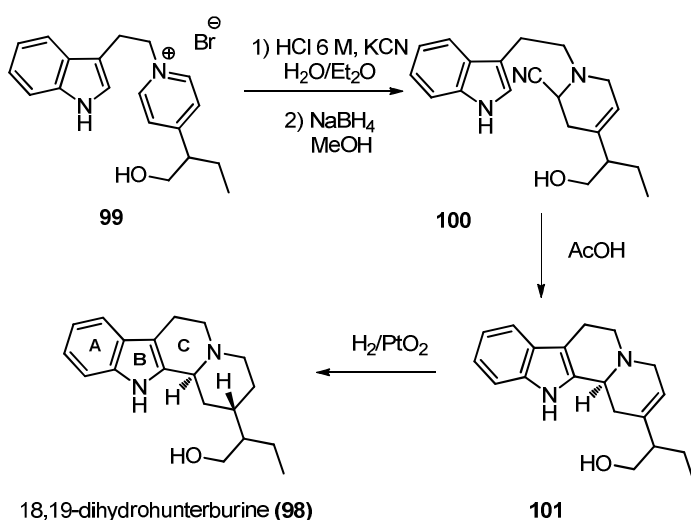


Schéma 28 : synthèse de la 18,19-dihydrohuterburnine (**98**)

Les étapes-clés commencent lors de la formation du sel de pyridinium par réaction du bromure de tryptophyle avec le 2-(4'-pyridyl)butanol. Le sel de pyridinium **99** a ensuite été réduit puis le composé a été piégé en aminonitrile **100**, sa forme la plus stable.⁴⁵ La fermeture du cycle C a ensuite été réalisée dans l'acide acétique à 50 % pour donner le composé **101**. Par la suite le composé de cyclisation a été hydrogéné pour obtenir le composé **98** (Schéma 28).

⁴⁴ Lounasmaa, M.; Jokela, R.; Tiainen, L.-P. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7873–7884.

⁴⁵ Fry, E. M.; Beisler, J. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2809–2811.

III.1.4 Synthèse de l'épipléiocarpamine

La synthèse totale de la pléiocarpamine n'a jamais été décrite. Toutefois des approches de formation du système pentacyclique ont été explorées. La transformation chimique de l'hirsutine (**102**) et de la dihydrocorynanthéine (**103**) en 20 α -éthyl-19,20-dihydro-16-épi-pléiocarpamine (**104**) réalisée par Sakai *et al.* est l'une des seules hémisynthèses d'analogues de la pléiocarpamine décrites (Schéma 29).⁴⁶

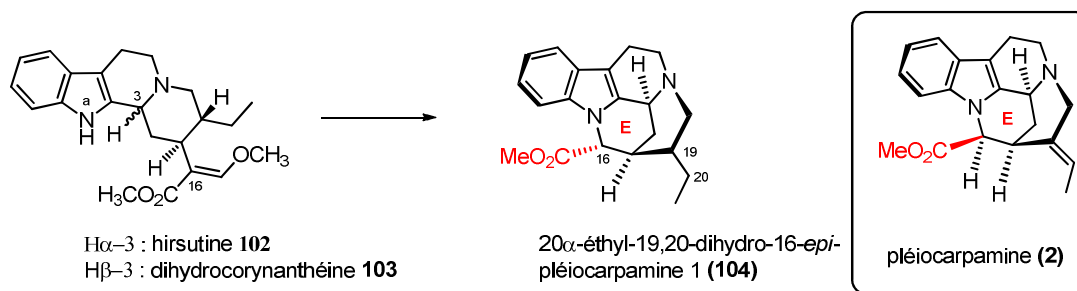


Schéma 29 : transformation de l'hirsutine (**102**) et de la dihydrocorynanthéine (**103**) en 20 α -éthyl-19,20-dihydro-16-épi-pléiocarpamine

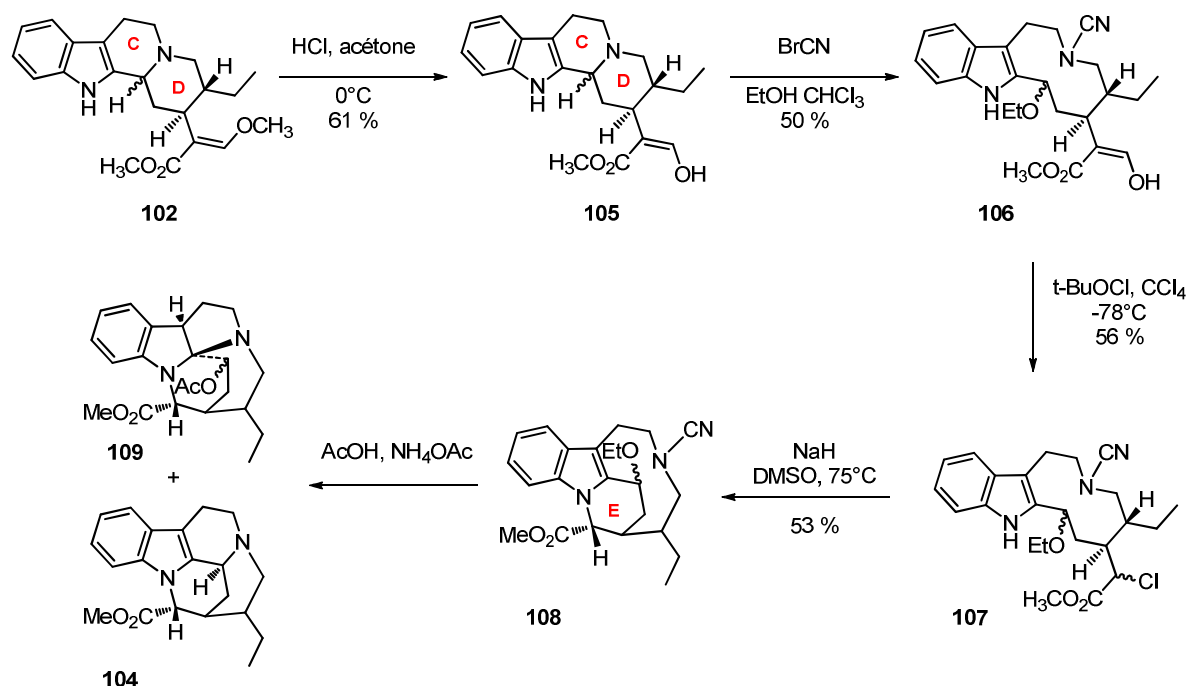
Pour cette synthèse l'étape clé est l'alkylation de l'azote indolique, ce qui correspond à la fermeture du cycle E. Pour ce faire, les auteurs sont partis de l'hirsutine (**102**) qu'ils ont déméthoxylée pour obtenir la déméthylhirsutine (**105**).

Le composé **105** est ensuite traité au bromure de cyanogène (BrCN) pour donner l'intermédiaire **106**. La liaison entre les cycles C et D est ainsi rompue afin de conférer à la molécule une flexibilité indispensable pour les étapes suivantes notamment l'alkylation de l'azote indolique.

Le composé **106** est ensuite chloré sur la fonction malonate afin de favoriser la réaction d'alkylation de l'azote indolique. Au cours de cette étape, un formyle est également éliminé de la fonction malonate. Ensuite, le composé **107** est traité à l'hydrure de sodium (NaH), formant ainsi le cycle E (intermédiaire **108**).

Enfin, les cycles C et D sont fermés par traitement à l'acide acétique et à l'acétate d'ammonium. Le composé **104** est obtenu ainsi qu'un composé indoline **109** (les rendements n'ont pas été précisés par les auteurs, Schéma 30).

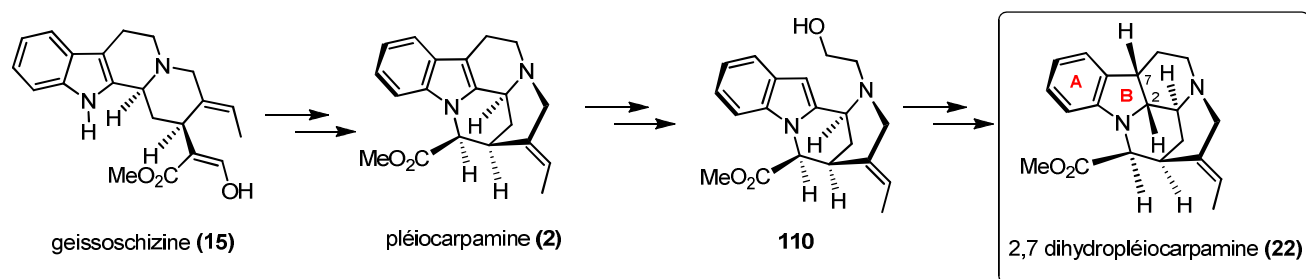
⁴⁶ Sakai, S.; Shinma, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 3013–3016.



III.1.5 La 2,7-dihydropléiocarpamine

La 2,7 dihydropléiocarpamine (**16**) est un alcaloïde de type mavacurane extrait d'*Alstonia muelleriana* en 1973.⁴⁷ Cet alcaloïde est caractérisé par la liaison C-2/C-7 saturée, supprimant le caractère indolique des cycles A et B.

La 2,7-dihydropléiocarpamine dériverait de la geissoschizine (**15**) qui comme nous l'avons déjà évoqué (Schéma 2) est un intermédiaire-clé de la voie biosynthétique de ces alcaloïdes indolomonoterpéniques. La liaison N-1/C-16 conférant la forme hémisphérique de la molécule (Schéma 31).



⁴⁷ Tan, S.-J.; Choo, Y.-M.; Thomas, N. F.; Robinson, W. T.; Komiyama, K.; Kam, T.-S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7799–7806.

Par ailleurs, en 1993, Bennasar *et al.* se sont intéressés aussi à la synthèse d'alcaloïdes de type mavacurane dont la 2,7-dihydropléiocarpamine (**22**).⁴⁸ Ces alcaloïdes attirent l'attention d'un point de vue synthétique car à l'époque seule la synthèse de la mavacurane, *via* la 16-épipléiocarpamine (**12**), avait été publiée.⁴⁹ Au cours de ces différentes approches, la liaison C-15/C-16 est formée par addition conjuguée intermoléculaire sur un pyridinium. Puis le cycle C de ce type d'alcaloïdes est formé par fermeture tardive des liaisons N-4/C-5 ou C-6/C-7. En effet, une synthèse partielle de la (\pm)-16-épipléiocarpamine à partir de la geiossoszizine (**15**)⁵⁰ et d'autres structures pentacycliques a été publiée.⁵¹ Dans les approches synthétiques publiées, l'une des étapes-clés de cette synthèse implique la formation de la liaison N-1/C-16. La stratégie étudiée par les auteurs consiste en la fermeture du cycle C à la dernière étape de la synthèse par formation de la liaison C-6/C-7 (voie 1 sur le Schéma 32). Dans une seconde stratégie, la formation du cycle C se fait par la fermeture de la liaison N-4/C-5 (voie 2 sur le Schéma 32).

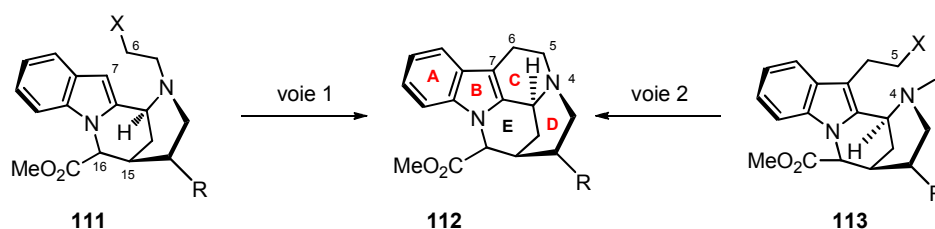


Schéma 32 : voies de synthèse du squelette pentacyclique

Dans la stratégie de Bennasar *et al.*, l'étape clé est le passage du composé **116** au composé **118** par formation du cycle E. Afin de former la liaison C-15/C-16 l'ester **114** et le sel de pyridinium **115** ont été mis en réaction en présence d'un excès de LDA (3 équivalents). Deux régiosélectivités étaient possibles : soit une addition 1,4 sur la position γ du pyridinium (**voie a**, Schéma 33) ; soit une addition 1,2 sur la position α (**voie b**, Schéma 33). À ce stade, le mélange réactionnel issu de l'addition nucléophile sur le pyridinium **115** a été directement traité en milieu acide.

⁴⁸ Bennasar, M. L.; Zulaica, E.; Jimenez, J. M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7756–7767.

⁴⁹ Calverley, M. J.; Banks, B. J.; Harley-Mason, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1635–1638.

⁵⁰ Sakai, S.; Shinma, N. *Heterocycles* **1976**, 4, 985–988.

⁵¹ O'Rell, D. D.; Lee, F. G. H.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3205–3212

Le produit de cyclisation régiospécifique de l'isomère **116** en milieu acide a donc conduit au produit désiré **118** avec un rendement de 25 % et le composé **119** avec un rendement de 10 %.⁵²

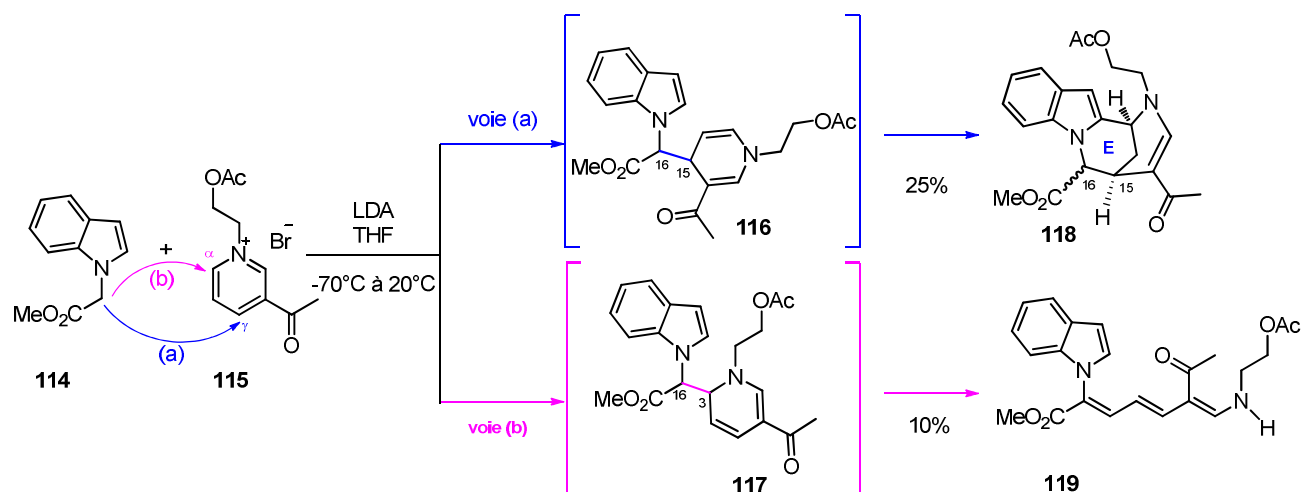


Schéma 33 : addition sur le pyridinium

Le composé polyinsaturé **119** est issu de l'addition 1,6 sur le pyridinium **115** et de son ouverture lors du traitement acide. Sans traitement acide, les auteurs obtiennent un mélange 3:1 de la 1,4 dihydropyridine **116** et de l'amine **119** avec 20 % de rendement sans observer la formation du produit d'intérêt **118**.

Les points suivants paraissent importants :

- ❖ Ces résultats confirment que le sel de pyridinium **115** subit une attaque en γ mais aussi une attaque en α pour donner un mélange de 1,2- et 1,4- dihydropyridines (**117** et **116** respectivement).
- ❖ La fermeture finale du cycle C de la 2,7-dihydropléiocarpamine (**22**) est obtenue par photocyclisation du chloroacétamide **120**. Enfin quelques aménagements fonctionnels sont nécessaires pour réduire la fonction hydroxyle, ainsi que la fonction carbonyle pour obtenir la 2,7-dihydropléiocarpamine (**22**) (Schéma 34).

⁵² Wenkert, E.; Angell, E. C.; Drexler, J.; Moeller, P. D. R.; Pyrek, J. S.; Shi, Y. J.; Sultana, M.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2995–3000.

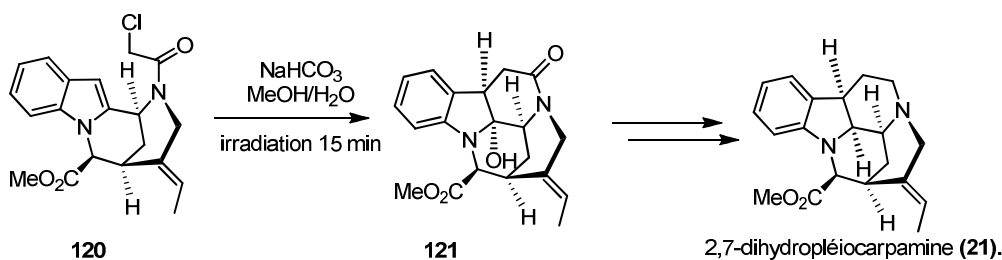


Schéma 34 : dernières étapes de la synthèse de la 2,7-dihydropléiocarpamine

III.2 Projet et travail personnel

Le but premier de ce sujet est la synthèse de la bipléiophylline (1). Toutefois la synthèse de la pléiocarpamine (2) est un préalable indispensable. Aucune synthèse totale de l'unité pléiocarpamine (2) n'a été rapportée à ce jour et au vu de la géométrie concave de l'unité pléiocarpamine (2) ce préalable ne semble pas aisé. Pour synthétiser la bipléiophylline (1), il sera donc nécessaire de synthétiser la pléiocarpamine (2) puis d'étudier son mode d'ancrage complexe sur une plateforme aromatique 3 (Schéma 35).

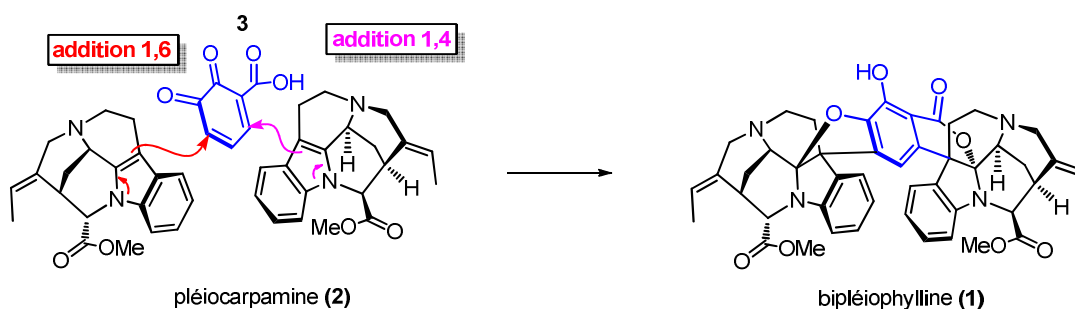


Schéma 35 : addition 1,4 et 1,6 de la pléiocarpamine (2) sur la plateforme aromatique 3

III.2.1 Présentation des différentes stratégies

Dans notre laboratoire, diverses stratégies ont donc été développées pour effectuer la synthèse biomimétique de son squelette. Ces stratégies sont au nombre de cinq :

1. La première stratégie consiste à construire séquentiellement les cycles A, B, C et D. L'incorporation d'une chaîne acétate méthylique en N-1 permettant d'accéder à l'étape clé de formation du cycle E.

2. À partir de l'ajmalicine (**123**) une deuxième stratégie d'hémisynthèse a été pensée par ouverture du cycle E puis formation de la liaison N-1/C-16.
3. Une troisième stratégie de construction passant par un cycle pyridinium a été développée. En effet, la stratégie de synthèse est de construire les cycles A, B et D puis de tenter la fermeture de la liaison C-15/C-16 par addition nucléophile sur le cycle D pyridinium.
4. La quatrième stratégie découle de la précédente au niveau de l'enchaînement de construction des cycles. Cependant, la formation de la liaison clé C-15/C-16 se ferait par une addition 1,4- de Michael.
5. Enfin cette dernière stratégie, également inspirée des deux précédentes, passe par la réaction de Polonovski-Potier pour former un pyridinium. Ce pyridinium hautement réactif subirait une addition sur la position 4 afin de créer la liaison C-15/C-16.

Les trois dernières stratégies feraient également intervenir une réaction de Pictet-Spengler afin de former la liaison C-2/C-3 et ainsi fermer les cycles C et E. Le point critique de ces stratégies est la formation de la liaison C-15/C-16. L'originalité de ces stratégies (hormis la stratégie d'hémisynthèse) est de tenter de créer le cycle E en ayant déjà la liaison N-1/C-16 (Schéma 36).

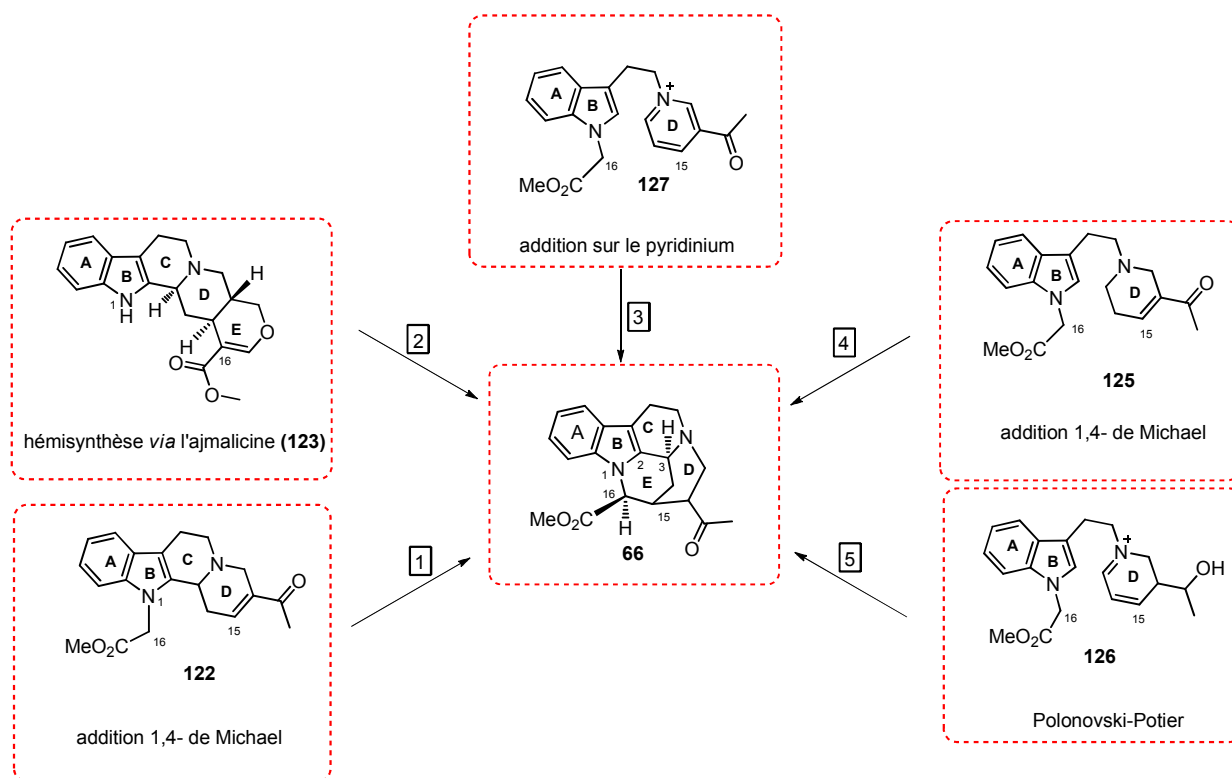


Schéma 36 : stratégies de synthèse développées au laboratoire

III.2.2 Rétrosynthèse de la pléiocarpamine (première approche par synthèse totale)

La pléiocarpamine est une molécule de structure complexe. En effet, elle possède une structure en demi-cage, concave sur sa face interne (Figure 10). Par conséquent la face extérieure convexe doit induire de fortes contraintes géométriques sur l'indole. Cette tension influence fortement la réactivité du noyau indolique en rendant la double liaison indolique hautement réactive et augmente ainsi son caractère d'énamine par rapport à un indole classique. Cette réactivité de type énamine explique probablement que la pléiocarpamine soit le plus souvent co-isolée avec des adduits par additions nucléophiles et rarement isolée seule ou alors en très faible quantité comme déjà mentionné.

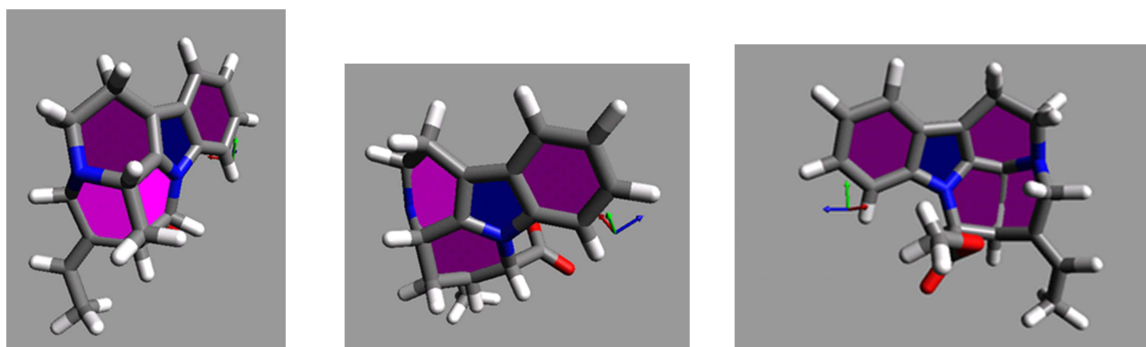


Figure 10 : modélisation tridimensionnelle de la pléiocarpamine (2)⁵³

Il est donc nécessaire de développer une stratégie de synthèse faisant intervenir des intermédiaires judicieusement choisis pour être suffisamment flexibles permettant ainsi la formation des liaisons-clés apportant la structure tridimensionnelle de la molécule. La stratégie repose sur la construction de la liaison C-15/C-16 en tant qu'étape clé (Schéma 37). La formation de cette liaison permettrait de former le cycle E de la molécule et d'apporter une rigidification de la structure.

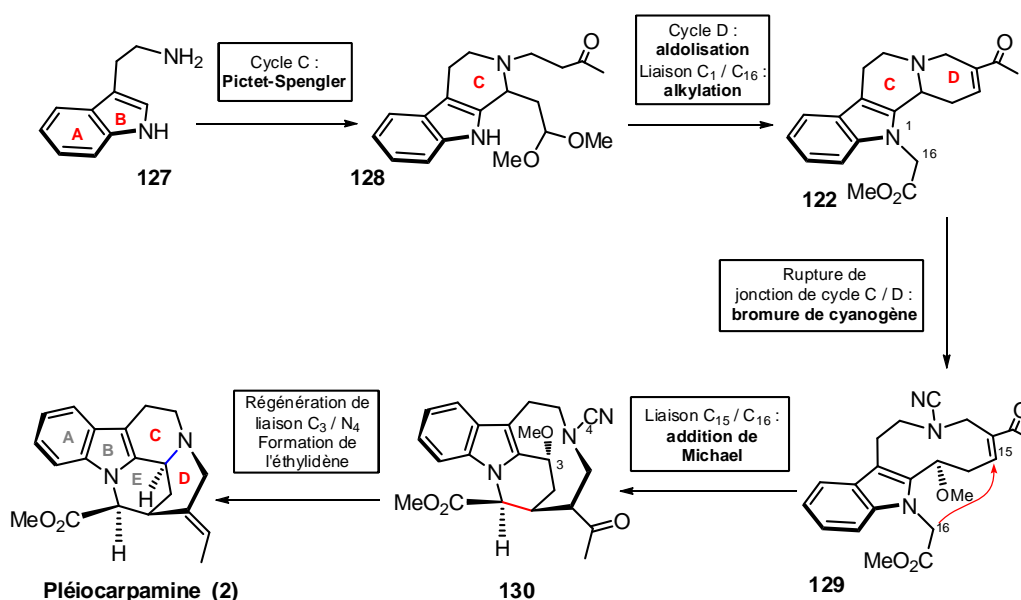


Schéma 37 : stratégie de synthèse générale de la pléiocarpamine

⁵³ Modélisation par le logiciel Avogadro®, champs de force MMFF94, algorithme de la plus grande pente.

Au cours de cette stratégie, les cycles A et B seront issus de la tryptamine qui sera le point de départ de la synthèse. Le cycle C sera obtenu par une réaction de Pictet-Spenger donnant accès à une tétrahydro- β -carboline **128**, portant une chaîne latérale précurseur du cycle D. Le cycle D sera issu d'une réaction d'aldolisation apportant également une fonction énone (intermédiaire **122**) indispensable à la formation de la liaison C-15/C-16 par une addition de Michael. Pour favoriser la réaction-clé de Michael, il sera nécessaire de rompre temporairement la jonction de cycle C/D pour obtenir un intermédiaire **129** peu contraint et ainsi plus favorable à la réaction d'addition de Michael. Une fois la liaison C-15/C-16 formée, la jonction de cycle C/D serait reformée puis la fonction éthyldène sera obtenue par une séquence réduction/déshydratation de la fonction cétone.

III.2.3 Construction du cycle D : utilisation d'une fonction allyle précurseur d'un aldéhyde

Au cours d'une première approche pour cette stratégie, il était prévu de former le cycle D de la pléiocarpamine à partir d'une tétrahydro- β -carboline **131**, substituée par une chaîne allyle (Schéma 38). Cette chaîne après une étape de coupure oxydante aurait pu fournir une fonction aldéhyde nécessaire à la formation du cycle D. À partir de la tryptamine **127**, la dihydro- β -carboline **130** a été élaborée par une première étape de formylation de la tryptamine dans le formiate d'éthyle au reflux suivi d'une réaction de Bichler-Napieralsky par l'oxychlorure de phosphore dans le dichlorométhane avec un rendement de 82 % sur deux étapes.⁵⁴ Ensuite, la chaîne allyle a été introduite par addition d'un magnésien après activation de la double liaison C-N par le trifluorure de bore avec un rendement de 86 % fournissant l'intermédiaire **131**.⁵⁵ À partir de cette intermédiaire, une seconde amorce de chaîne nécessaire à la formation du cycle D a été introduite par une addition 1,4 de l'azote non indolique sur la méthylvinylecétone en conditions biphasiques avec un rendement de 45 %.

⁵⁴ Chen, Z.; Hu, G.; Li, D.; Chen, J.; Li, Y.; Zhou, H.; Xie, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2351–2359.

⁵⁵ Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547–6561.

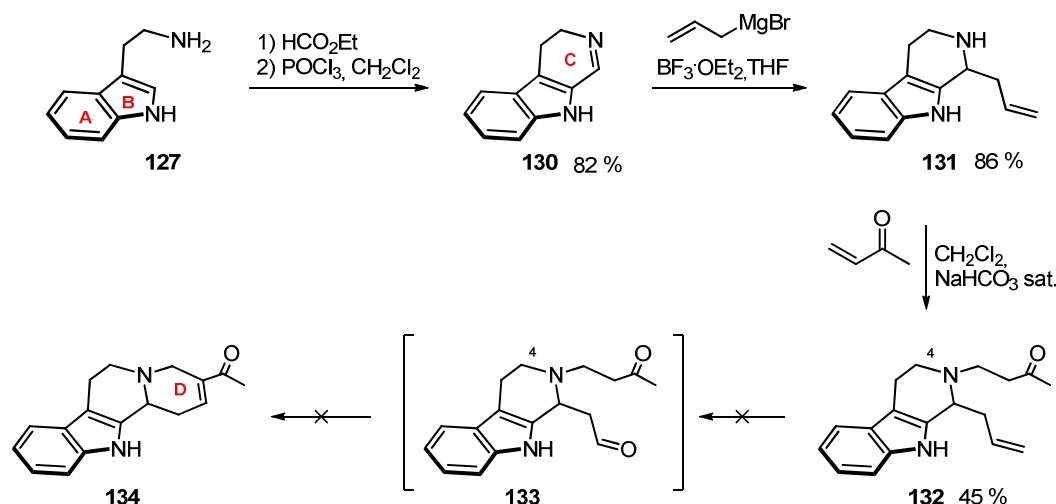
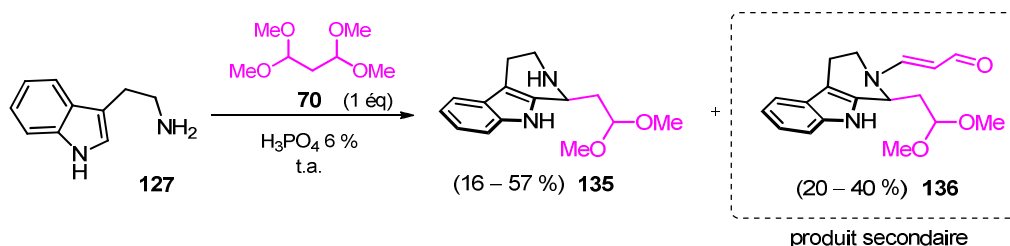


Schéma 38 : construction des cycles A, B et C

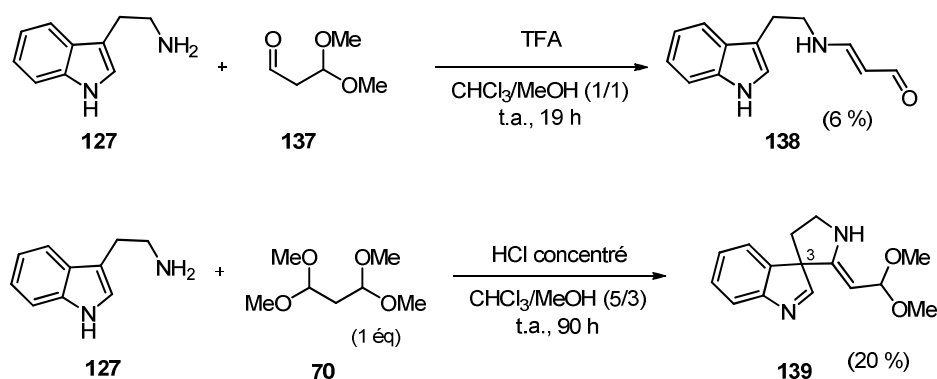
La tétrahydro-β-carboline **132**, a été utilisée pour réaliser une étape de coupure oxydante pouvant générer une fonction aldéhyde pouvant s'aldoliser sur la chaîne γ-cétonique porté par l'azote N-4 formant ainsi le cycle D. Malgré de nombreux essais de coupure oxydante réalisés sur ce substrat, par ozonolyse ménagée, par le permanganate de potassium ou encore par le tétraoxyde d'osmium, seuls des produits de dégradation ont été obtenus. L'analyse des mélanges bruts réactionnels a montré une dégradation systématique du noyau indole. Il était donc nécessaire de choisir un autre substrat de type tétrahydro-β-carboline portant par exemple une chaîne latérale pourvue d'un aldéhyde masqué sous forme d'acétal. Toutefois, cette première approche a permis de valider l'étape d'addition de Michael et l'alkylation de l'azote non indolique.

III.2.4 Construction des cycles A, B et C : utilisation d'une fonction acétal précurseur d'un aldéhyde

La stratégie a donc subi une légère modification en choisissant une nouvelle tétrahydro-β-carboline **135**, possédant une fonction diméthoxyacétal en tant que précurseur d'une fonction aldéhyde nécessaire à la cyclisation du cycle D de la pléiocarpamine (Schéma 39). La synthèse de ce composé a été développée au laboratoire il y a quelques années.



Lors de travaux antérieurs, des essais de condensation de la tryptamine en milieu acide avaient été réalisés (Schéma 40).⁵⁶ Tout d'abord, une condensation avec le diméthoxypropanal avait été réalisée en présence d'acide trifluoroacétique (35 % mol) dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:1) à température ambiante. L'amino-énal **138** issu de l'attaque nucléophile de l'amine sur l'aldéhyde était dans ces conditions l'unique produit isolé. En utilisant le tétraméthoxypropane en présence d'acide chlorhydrique concentré dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5:3) à température ambiante, le composé **139** possédant un cycle spiranique en C-3 de l'indole issu d'une déshydrogénation d'un intermédiaire de réaction de Pictet-Spengler avait été obtenu (Schéma 40).



L'utilisation de ces conditions n'ayant pas donné le composé souhaité, l'acide *ortho*-phosphorique a été utilisé pour promouvoir la réaction de Pictet-Spengler. Cette réaction ayant toutefois fourni le composé d'intérêt, le protocole a été réutilisé en apportant quelques optimisations. Un mélange de tryptamine et de tétraméthoxypropane en quantités équimolaires mis en réaction dans une solution aqueuse d'acide *ortho*-phosphorique à 6 %

⁵⁶ Lok Hang Yan sous la direction de Erwan Poupon ; *Approche biomimétique des manadomanzamines et préparation d'analogues de la pelletière pour la synthèse biomimétique d'alcaloïdes de lycopodes*; Université Paris-Sud ; **2011** ; numéro national de thèse 2011PA114812.

pendant trois jours à température ambiante fournit le composé **135** obtenu avec un rendement moyen de 35 %, accompagné d'un produit secondaire **136** issu d'une seconde condensation de diméthoxypropanal sur le composé **135**, après déprotection et déshydratation. Cependant, en réalisant cette même réaction à 40°C pendant 15 heures, le rendement a pu être optimisé à une valeur moyenne de 60 % pour le produit d'intérêt (Schéma 41).

À partir de ce substrat **135**, les conditions biphasiques d'addition de Michael sur l'azote N-4 précédemment développées ont été appliquées fournissant le composé alkylé **128**, avec un rendement de 86 % après purification. Le produit **128** pouvant subir une réaction de retro-Michael spontanée et perdre sa chaîne γ -cétonique, a dû être rapidement utilisé pour la suite réactionnelle.

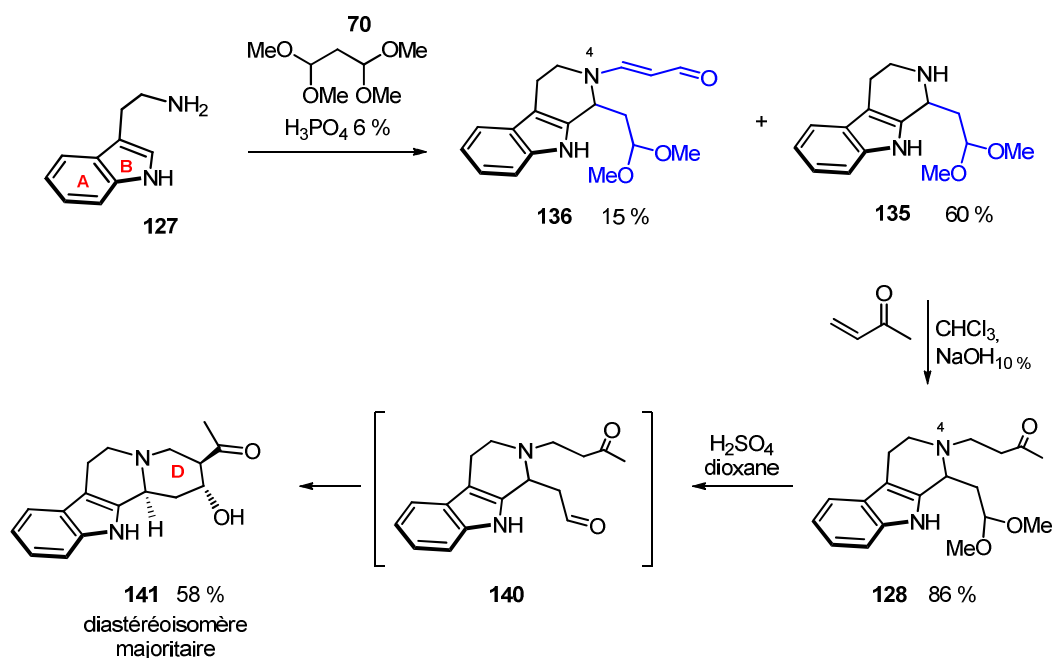


Schéma 41 : construction du cycle D

Le cycle D a pu être facilement formé en conditions acides. La fonction acétal du substrat **128** a pu être déprotégée dans le dioxane en présence d'acide sulfurique concentré. Dans ces conditions, la fonction aldéhyde intermédiaire s'est aldolisée sur la chaîne latérale cétonique portée par l'azote N-4. À l'issue de la réaction, le composé tétracyclique **141** a été isolé avec un rendement de 58 %. L'aldol **141** a été obtenu sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dont le majoritaire représente 80 % du mélange. L'analyse RMN-2D NOESY du diastéréoisomère a permis d'établir que les substituants portés par le cycle D sont

en position équatoriale. Pour la suite, les centres stéréogènes disparaissant, les diastéréoisomères ont été utilisés en mélange.

III.2.5 Formation de la liaison N-1/C-16 : alkylation de l'azote indolique

Pour former la liaison N-1/C-16 par alkylation de l'azote indolique, les conditions parallèlement développées au cours de ce travail dans la partie modèle d'étude ont été testées (Schéma 42). Le traitement l'aldol **141**, par le bromoacétate de méthyle dans l'acétonitrile en présence d'hydruire de sodium a permis de réaliser l'étape de crotonisation et seules des traces de produit alkylé ont pu être détectées par spectrométrie de masse. En utilisant les mêmes conditions sur le substrat **142** préalablement déshydraté, aucune formation du produit désiré n'a malheureusement été observée.

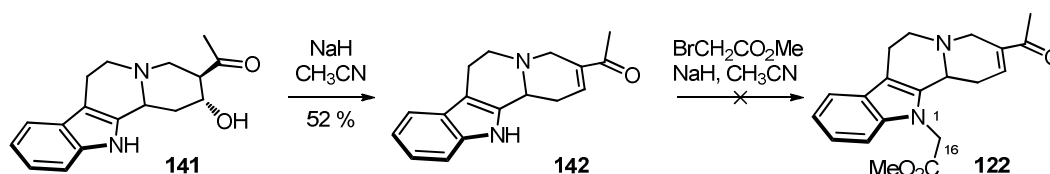
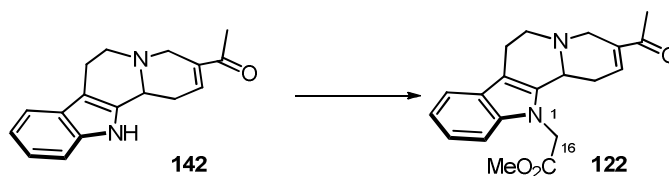


Schéma 42 : tentatives d'alkylation de l'azote indolique N-1

Au vu des difficultés rencontrées pour réaliser cette étape, une étude méthodologique a été entreprise. Quelques conditions expérimentales testées sont répertoriées dans le tableau 1. Dans un premier temps, la réaction a été testée toujours sans succès en présence d'hydruire de sodium dans différents solvants (entrées 1 à 3). L'ajout de nitrate d'argent (entrée 4) sensé favoriser le départ nucléofuge du brome n'a pas permis d'optimiser la réaction. Le changement de base (entrées 5 à 7) et l'ajout d'iodure pour générer *in situ* l'iodoacétate de méthyle (entrées 8 et 9) ont été sans succès. Des essais ont également été réalisés en présence de palladium (entrée 10), et seule une dégradation du substrat a été constatée.



entrée	électrophile	base / additif	solvant	résultat
1	BrCH ₂ CO ₂ Me	NaH (4 eq)	CH ₃ CN	< 5%
2	BrCH ₂ CO ₂ Me	NaH (4 eq)	DMF	Pas de réaction
3	BrCH ₂ CO ₂ Me	NaH (4 eq)	THF	Pas de réaction
4	BrCH ₂ CO ₂ Me	NaH / AgNO ₃	CH ₃ CN	< 5%
5	BrCH ₂ CO ₂ Me	K ₂ CO ₃	acétone	Pas de réaction
6	BrCH ₂ CO ₂ Me	DBU	CH ₂ Cl ₂	Pas de réaction
7	BrCH ₂ CO ₂ Me	NBu ₄ HSO ₄	NaOH _{10%} / CH ₂ Cl ₂	Pas de réaction
8	BrCH ₂ CO ₂ Me	Cs ₂ CO ₃ / Bu ₄ NI	DMF	Pas de réaction
9	BrCH ₂ CO ₂ Me	DBU / NBu ₄ I	CH ₂ Cl ₂	Pas de réaction
10	BrCH ₂ CO ₂ Me	Cs ₂ CO ₃ / Pd(dba) ₃ xantphos	THF	dégradation

Tableau 1 : essais d'alkylation de l'azote indolique du composé **142**

Suite à ces essais infructueux, la nature de l'espèce électrophile a été étudiée et quelques exemples de conditions opératoires testées sont présentés dans le Tableau 5. Des électrophiles tels que le méthyle diazoacétate, sulfoglycolate de diméthyle **145** ont été employés pour pouvoir former la liaison N-1/C-16. Ces différents électrophiles, ont également été employés dans l'acétonitrile ou le DMF en présence de NaH, en faisant varier la base mais toujours sans succès (entrées 1 à 5). L'alkylation de l'azote indolique a également été tentée par le diazoacétate de méthyle en présence de sels de ruthénium ou de rhodium pour générer une espèce carbénique intermédiaire.

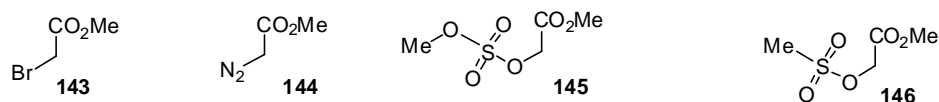


Figure 11 : électrophiles apportant une chaîne acétate de méthyle

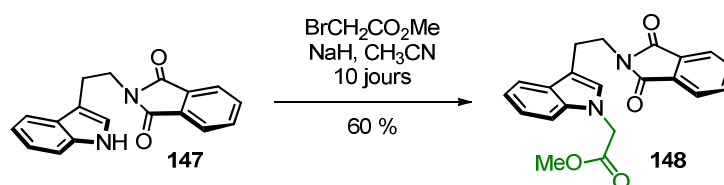
entrée	électrophile	base / réactif	solvant	résultat
1	MsOCO ₂ Me	NaH	CH ₃ CN	Pas de réaction
2	MsOCO ₂ Me	DIPEA	DMF	Pas de réaction
3	MsOCO ₂ Me	DIPEA	DCM	Pas de réaction
4	sulfoglycolate de diméthyle	NaH	CH ₃ CN	Pas de réaction
5	sulfoglycolate de diméthyle	NaH	DMF	Pas de réaction
6	diazoacétate de méthyle	[RuCl ₂ (p-cymène)] ₂	DCM	Pas de réaction

Tableau 2 : Essais d'alkylation de l'azote indolique du composé **142**, effet de la nature de l'électrophile

Après ces nombreux essais, force est de conclure que le composé indolique **142** n'est pas un substrat adapté pour réaliser cette étape d'alkylation. La conclusion de ce travail est que la formation de la liaison N-1/C-16 doit être réalisée de manière plus précoce au cours de cette synthèse.

III.2.6 Formation précoce de la liaison N-1/C-16

Afin de savoir si l'absence de réaction était liée à la nature du composé indolique ou au bromoacétate de méthyle, l'alkylation d'une tryptamine protégée a été réalisée. Pour ce faire, il a été décidé d'utiliser le phthalimide de tryptamine **147** qui était disponible en grande quantité au laboratoire. En réutilisant les conditions d'alkylation faisant intervenir le bromoacétate de méthyle dans l'acétonitrile en présence d'hydruure de sodium, une conversion de 75 % du phthalimide de tryptamine **147** de départ a été observée au bout de 10 jours de réaction. Après purification le produit d'intérêt **148** a été isolé avec un rendement de 60 %. Des réactions réalisées pour des temps de réactions plus longs et à plus haute température n'ont pas apporté d'améliorations significatives (Schéma 43).

Schéma 43 : alkylation du phtalimide de tryptamine **147**

L'alkylation du composé phtalimide **147** a montré que l'alkylation au bromoacétate de méthyle était substrat-dépendante, une révision de la stratégie de synthèse était nécessaire. Une approche hémisynthétique a alors été privilégiée mais en conservant des déconnexions-clés présentes dans la stratégie initiale.

III.2.7 Approche hémisynthétique à partir de l'ajmalicine

La précédente approche avait l'inconvénient majeur de produire des intermédiaires réactionnels racémiques. Une approche a donc été développée pour exploiter les centres asymétriques déjà présents dans un composé indolomonoterpénique : l'ajmalicine **123**. Les déconnexions-clés de la précédente stratégie ont été conservées.

À partir de l'ajmalicine Olivier Thomas et Henri-Philippe Husson ont astucieusement développé une méthode de déconstruction contrôlée du cycle E de l'ajmalicine fournissant un intermédiaire **149**,⁵⁷ pouvant être exploité en ce qui nous concerne pour obtenir le squelette de la pléiocarpamine (Schéma 44). La fonction énone/énamine présente sur le composé **149** permettrait par une séquence réduction/élimination tandem de former l'éthylidène présent sur le cycle D de la pléiocarpamine. La chaîne latérale portée par le cycle D, issue de l'ouverture du cycle E de l'ajmalicine, serait ensuite oxydée en acide puis estérifiée. À ce stade, tout comme ce qui était prévu au cours de la première stratégie, une rupture de la jonction de cycle induite par le bromure de cyanogène dans le méthanol apporterait une certaine flexibilité nécessaire à la formation de la liaison C-15/C-16. Après la formation de cette liaison-clé, la jonction de cycle C/D serait régénérée pour achever la synthèse de la pléiocarpamine.

⁵⁷ (a) Olivier Thomas sous la direction de Henri-Philippe Husson; *Hémisynthèse des 17-méthylcamptothécines à partir de l'ajmalicine* ; Université Paris Descartes ; **2002** ; numéro national de thèse 2002PA05P613. (b) Thomas, O. P.; Zaparucha, A.; Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 157–162.

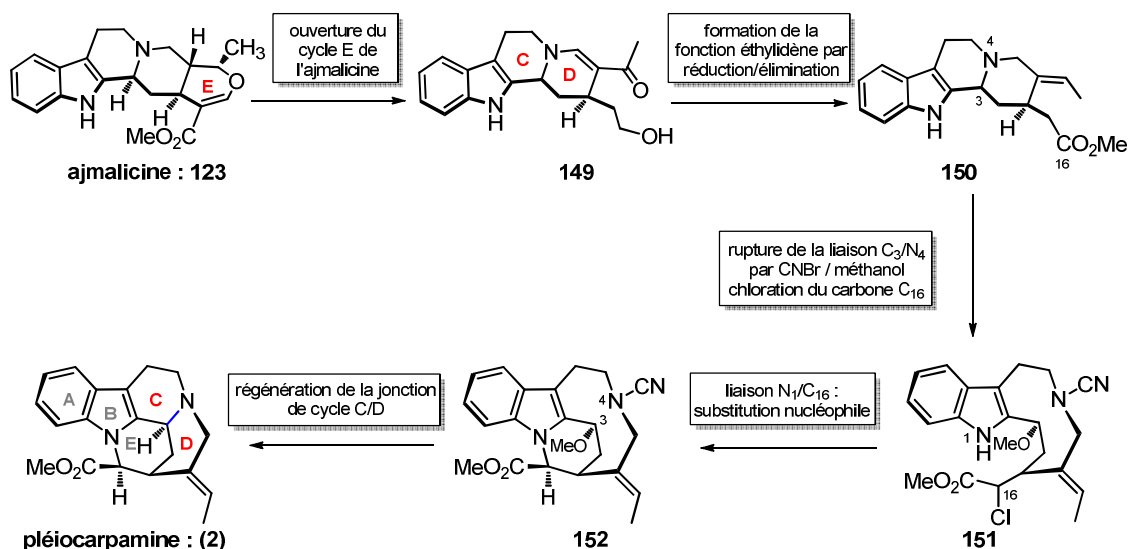
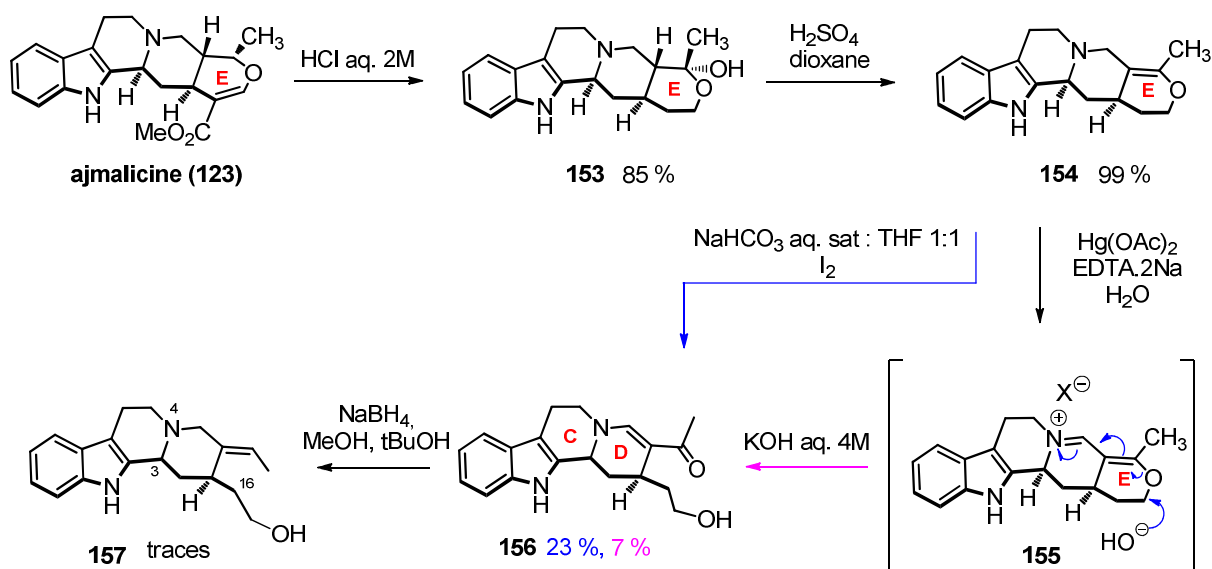


Schéma 44 : approche hémisynthétique de la pléiocarpamine à partir de l'ajmalicine

En utilisant les conditions décrites dans la littérature notamment par Olivier Thomas, l'ajmalicine en solution dans l'acide chlorhydrique a été chauffée 24 heures à reflux pour fournir un composé pentacyclique **153** ayant subi une décarboxylation (Schéma 45). La fonction hémiacétal a ensuite été déshydratée en milieu acide dans le dioxane fournissant par simple cristallisation l'éther d'énol cyclique **154** avec un rendement de 99 %. Ensuite, deux méthodes d'ouverture du cycle E étaient envisageables : premièrement par une oxydation par des sels de mercure II suivie d'une ouverture en milieu basique, ou en second lieu, par un traitement par le diode en milieu basique.


 Schéma 45 : ouverture du cycle E de l'ajmalicine **123**

En détail, avec la première méthode, une oxydation par des sels de mercure II en présence d'EDTA disodique induit la formation d'une fonction iminium conjuguée avec la fonction éther d'énol. Cet iminium peut être précipité sous forme de chlorate avec de très bons rendements (80 %). Ce sel étant peu soluble dans l'eau, dans notre cas nous n'avons pas cherché à le précipiter. Le milieu réactionnel a été simplement filtré après l'oxydation pour éliminer le mercure métallique formé puis directement alcalinisé. L'intermédiaire **155** peut théoriquement conduire par hydrolyse basique à une forme ouverte **156**. Au cours de différents essais, nous avons pu vérifier que la forme fermée était plus stable et que, même en milieu fortement alcalin, l'ouverture du cycle E n'était pas favorisée. Une seconde méthode d'oxydation par le diode en milieu basique avec un rendement modeste de 23 % a été employée. Après oxydation, le profil CCM a montré la formation de nombreux produits dont seul le produit **156** a été identifié. Le contrôle de l'oxydation par le diode est moins efficace que la méthode utilisant l'acétate de mercure mais seule cette méthode permet la formation de la forme ouverte **156** comportant une fonction énone/énamine donnant accès au groupement éthylidène.

D'un point de vue mécanistique (Schéma 45), la cétone est dans un premier temps réduite par le borohydrure de sodium. Puis après basculement du doublet de l'azote et déplacement de la double liaison, la liaison carbone oxygène est rompue formant ainsi une fonction éthylidène conjuguée à un iminium. Une seconde réduction de l'iminium **159** intermédiaire a abouti au composé **157**.

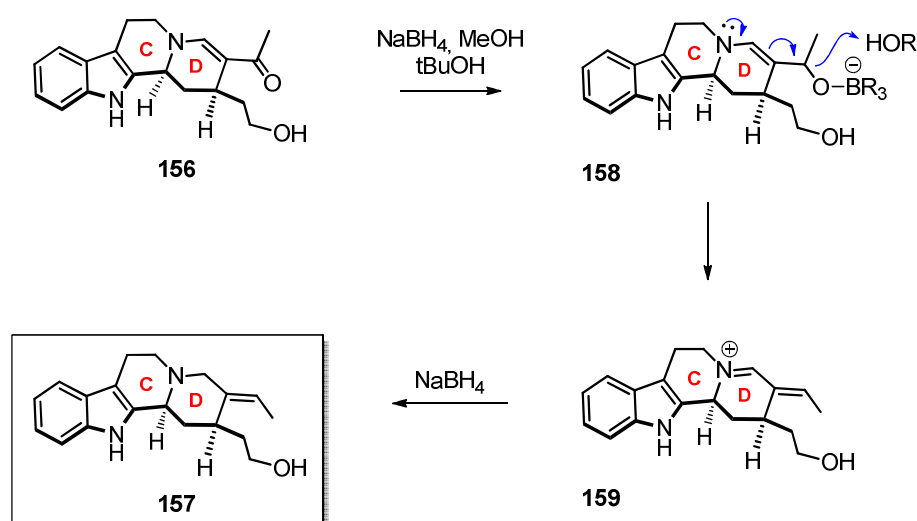


Schéma 46 : formation d'éthylidène par réduction/élimination tandem

Lors des premiers essais de réduction par le borohydrure de sodium dans le méthanol, aucune réaction n'a été observée. En utilisant les conditions de réduction de Lounasmaa dans un mélange *tert*butanol/méthanol 9:1 au reflux, seulement 5 % de conversion a pu être observé en RMN du proton du mélange réactionnel brut. La présence d'un quadruplet à $\delta = 5,40$ ppm sur le spectre de RMN du proton permet de confirmer la formation de la double liaison *E*, mais le faible taux de conversion pose un gros problème pour pouvoir continuer la synthèse. Les essais réalisés à l'échelle de quelques milligrammes avaient permis de détecter le produit tandis que sur une centaine de milligrammes la réaction n'a pas été reproductible.

Lounasmaa *et al.* avaient déjà obtenu une fonction éthyldène de géométrie *E* lors de la synthèse de la déplanchéine (Schéma 47) par une réduction/élimination tandem d'une fonction énone/énamine identique à celle présente dans notre intermédiaire.⁵⁸ Dans notre cas, la présence de la chaîne hydroxyéthyle semble clairement interférer dans le processus possiblement par une complexation entre l'hydroxyle et le borane.

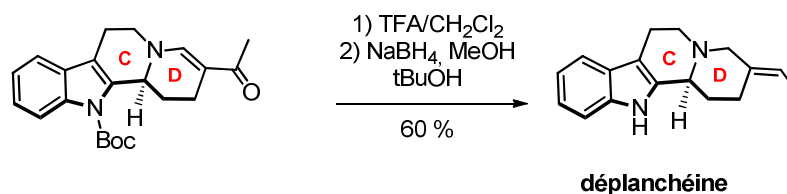


Schéma 47 : formation de l'éthyldène de la déplanchéine par Lounasmaa *et al.*

Avec cette approche hémisynthétique, il a été possible d'explorer la réactivité de l'ajmalicine en vue de la synthèse de la pléiocarpamine. Toutefois, le mauvais contrôle de la réactivité pour les étapes d'ouverture du cycle E et la formation de la fonction éthyldène ne permettent pas d'accéder à des quantités suffisantes de l'intermédiaire **157**. Cependant, l'ajmalicine reste une matière première intéressante car elle possède déjà une bonne partie de l'enchaînement carboné et des centres asymétriques de la pléiocarpamine.

Dans la littérature il est fait mention de plusieurs méthodes d'ouverture du cycle E de l'ajmalicine pouvant être exploitées dans un but hémisynthétique. Riva *et al.*⁵⁹ rapportent la formation d'un produit **160**, dont le cycle E de l'ajmalicine a été ouvert et possède une fonction cyanoacrylate de méthyle très intéressante en terme de stratégie de synthèse (Schéma 48).

⁵⁸ Jokela, R.; Juntunen, A.; Lounasmaa M. *Planta. Med.* **1987**, 53, 386–388.

⁵⁹ Palmisano, G.; Danieli, B.; Lesma, G.; Riva, R. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1985**, 923–926.

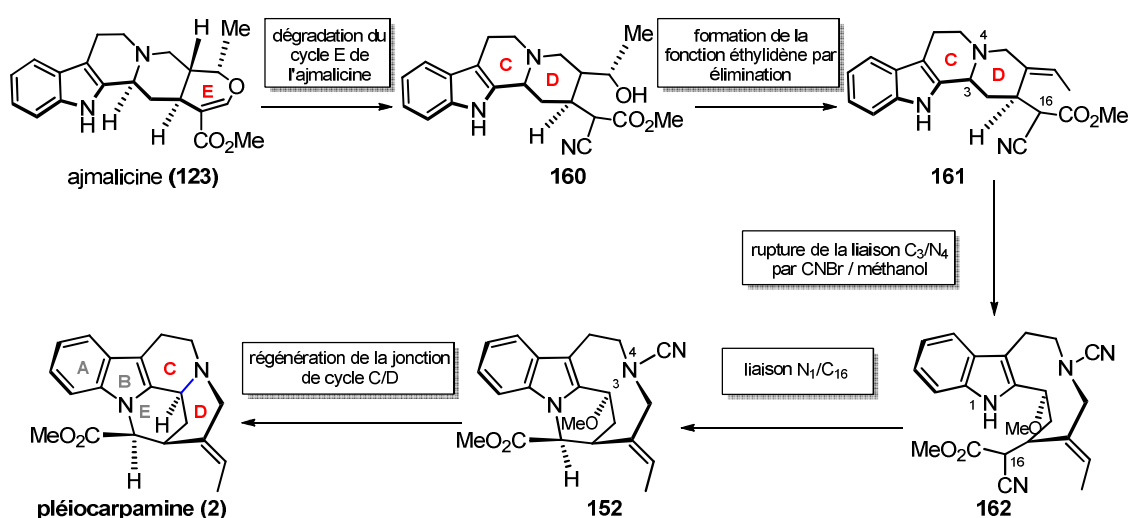


Schéma 48 : approche alternative à partir de l'ajmalicine

À partir de ce composé **160**, les étapes-clés précédemment prévues seront conservées : la fonction éthylidène sera obtenue par une déshydratation puis la jonction de cycle C/D sera rompue toujours pour apporter de la flexibilité aux intermédiaires tardifs de synthèse. À partir de là, la fonction cyanoacrylate de méthyle peut être exploitée de deux manières différentes :

- ✓ soit en tant que dérivé malonique, par chloration puis substitution nucléophile du chlore pour former la liaison N-1/C-16 ;
- ✓ soit en considérant le cyanure comme un groupement partant pouvant être directement éliminé par substitution nucléophile. Une fois cette liaison formée, la régénération de la jonction de cycle C/D achèverait cette voie de synthèse.

L'approche hémisynthétique ayant été menée en parallèle avec la première approche synthétique, nous n'avons pas pu engager cette dernière alternative synthétique faute de temps. Elle est actuellement étudiée au laboratoire dans le cadre d'un stage de master.

III.3 Seconde stratégie par synthèse totale

Suite aux difficultés rencontrées au cours des deux précédentes stratégies, il a été conclu que la chaîne acétate de méthyle devait être introduite de manière très précoce. D'autre part, il a été conclu qu'une autre méthode de construction des cycles C et D de la pléiocarpamine devait être utilisée. Après analyse de la littérature, une stratégie globale s'en est dégagée (Schéma 49).

- L'alkylation de l'azote indolique d'un dérivé de tryptamine **163** devait être réalisée en tout début de synthèse formant ainsi la liaison N-1/C-16 de la pléiocarpamine (**2**).

- Ensuite, le cycle D serait le troisième cycle introduit dans la structure soit en utilisant la chimie des sels de Zincke **166** soit par alkylation d'une pyridine acétylée **165**. À ce stade, tous les carbones de la cible synthétique seraient introduits sur des intermédiaires et ne présenteraient que peu de contraintes stériques favorisant ainsi la formation de la liaison C-15/C-16 nécessaire à la fermeture du cycle E. Cette liaison C-15/C-16 cruciale serait formée par une addition de Michael d'un anion porté par le carbone C-16 sur la position C-15 du cycle D. Enfin, ces approches synthétiques feraient intervenir de manière très tardive la formation de la liaison C-2/C-3 correspondant à la jonction des cycles C et E soit par une réaction de Pictet-Spengler soit par une réaction de Polonovski-Potier.

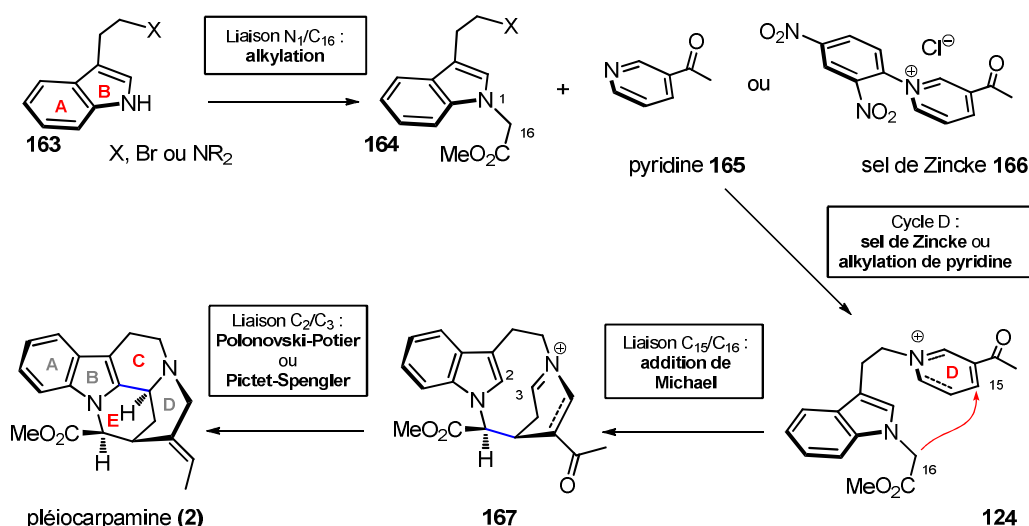


Schéma 49 : rétrosynthèse générale de la pléiocarpamine (seconde approche)
par synthèse totale.

III.3.1 Introduction du cycle D par le sel de Zincke et formation de la liaison N-1/C-16

Pour étudier l'introduction du cycle D de la pléiocarpamine et l'étape d'alkylation de l'azote indolique N-1, une étude préliminaire faisant intervenir le sel de Zincke **166** portant un substituant méthyle au lieu d'un substituant acétyle a été réalisée pour afin d'évaluer la réactivité de ce système (Schéma 50). Le composé tricyclique **168** est formé par réaction de la tryptamine **127** sur le sel de Zincke (le chlorure de 1-(2,4-dinitrophényl)-3-méthylpyridinium) en quantité équimolaire dans de l'éthanol au reflux. Le sel de pyridinium **168** ainsi formé

n'est pas isolé et est directement réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol pour donner le cycle tétrahydropyridine de l'intermédiaire **169** avec un rendement de 52 % après purification.

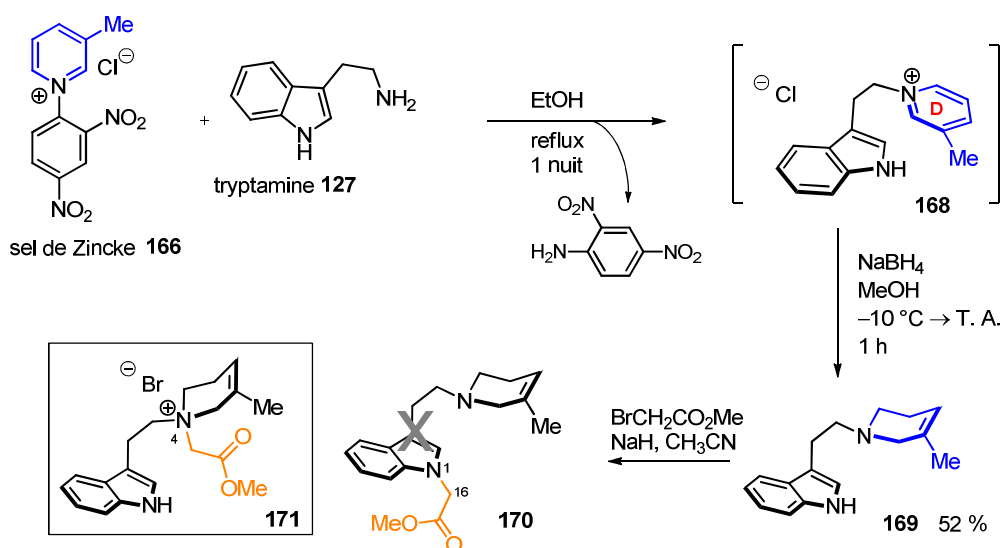


Schéma 50 : étude préliminaire avec le sel de Zincke **166**

À partir de ce composé, des essais d'alkylation de l'azote indolique N-1 par le bromoacétate de méthyle ont été réalisés. Cette étude préliminaire était nécessaire pour déterminer une éventuelle alkylation compétitive des azotes N-1 et N-4. Les conditions d'alkylation de l'azote indolique par le bromoacétate de méthyle dans l'acétonitrile en présence d'hydrure de sodium, précédemment développée ont été utilisées. Au bout de deux heures, le substrat de départ a été complètement consommé et, lors du suivi RMN, le signal du proton porté par l'azote indolique à 8,14 ppm avait disparu. Le produit possède bien un pic moléculaire $[M]^+$ à m/z 313 comme attendu mais en RMN du proton, un signal correspondant à un proton fortement déblindé à 9,93 ppm est présent.

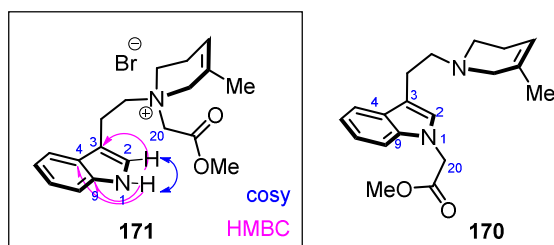


Figure 12 : Corrélations clés Cosy et HMBC du produit

L'analyse RMN du proton du produit **171** enregistrée dans le chloroforme deutéré a montré la présence du groupement acétate de méthyle sous la forme singulet à 3,59 ppm correspondant au méthoxyle ainsi qu'un massif de 4,70 ppm correspondant aux protons du C-16 (Figure 12).

La RMN du carbone a également montré l'apparition d'un carbonyle à 165,2 ppm ce qui correspond à un carbonyle d'ester. Ces signaux montrent qu'une alkylation a bien eu lieu. L'expérience COSY prouve que ce proton H-16 corrèle avec le proton H-2. L'expérience HSQC révèle que le proton fortement déblindé à 9,93 ppm n'est pas porté par un carbone.

Le spectre HMBC a fait apparaître trois corrélations pour ce proton déblindé : il corrèle en 2J avec un carbone à 136,4 ppm soit le carbone C-9, en 3J avec un carbone à 126,4 ppm pouvant correspondre au carbone C-4 et un carbone à 107 ppm correspondant au carbone C-3. Le spectre NOESY montre également une corrélation avec le proton H-2 à 7,24 ppm.

Ces observations démontrent que le proton à 9,93 ppm est bien porté par l'azote indolique N-1 et par conséquent que l'alkylation ne s'est pas faite sur l'azote indolique N-1. Ce résultat fait donc clairement apparaître que l'étape d'alkylation de l'azote indolique doit être réalisée avant la construction du cycle D.

III.3.2 Formation de la liaison N-1/C-16 puis introduction du cycle D par alkylation d'un pyridinium

Pour éviter les alkylations compétitives des azotes N-1 et N-4, il a été décidé de former la liaison N-1/C-16 par alkylation du bromure de tryptophyle par le bromoacétate de méthyle en tout début de synthèse (Schéma 51). En 1985, Christie et Rapoport ont décrit l'alkylation du bromure de tryptophyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium et de bromoacétate de méthyle.⁶⁰ Après trois heures de réaction, on note une consommation complète du substrat et un rendement de 97 % après purification. D'après Christie et Rapoport la réaction est favorisée car le mécanisme d'alkylation passe par un composé de type spiroindolenine **173** issu du traitement en conditions basiques du bromure de tryptophyle.

⁶⁰ Christie, B. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1239–1246.

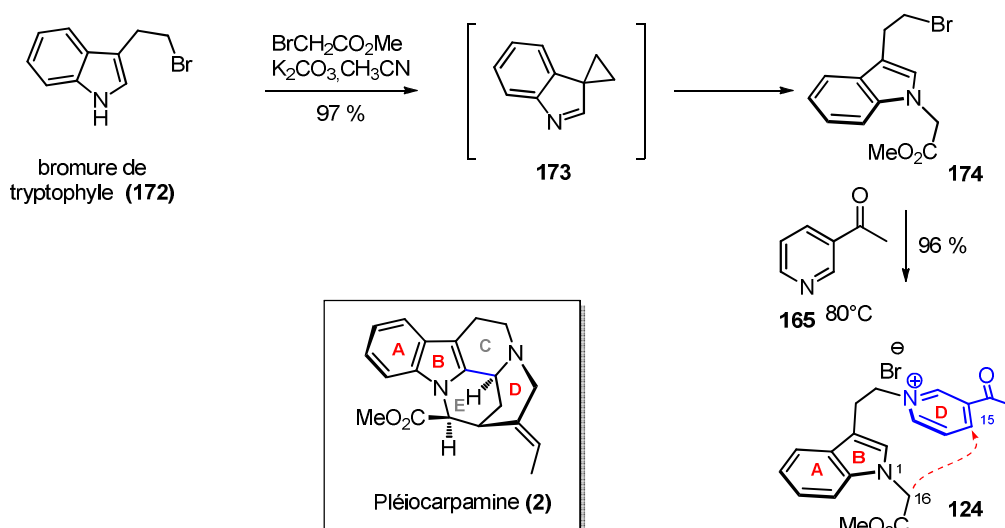


Schéma 51 : seconde approche, construction de la liaison N-1/C-16 et introduction du cycle D

L'alkylation sur l'azote indolique du bromure de tryptophyle étant ainsi réalisée, le cycle D pouvait être introduit par alkylation de l'acétyl pyridine **165**.⁶¹ Les premiers essais ont été réalisés au reflux du toluène pendant une nuit, mais dans ces conditions, le pyridinium **124** ne s'est pas formé. Pour favoriser la formation du pyridinium, l'acétyl pyridine et le bromure de tryptophyle alkylé **174** ont été mis en réaction sans solvant à 80°C pendant trois heures.⁶² Dans ces conditions optimisées le produit a été obtenu avec un rendement de 96 % après purification. À ce stade, tous les carbones de la pléiocarpamine ont été mis en place sur notre intermédiaire réactionnel et pour la première fois dans ce travail de synthèse, un substrat pouvant subir une addition de Michael pour former la liaison C-15/C-16 a été obtenu.

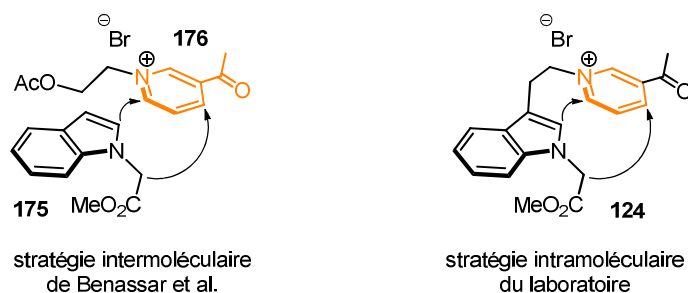


Figure 13 : comparaison de notre stratégie de formation de liaison C-15/C-16

⁶¹ Wenkert, E.; Chang, C. J.; Chawla, H. P. S.; Cochran, D. W.; Hagaman, E. W.; King, J. C.; Orito, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3645–3655.

⁶² Jung-Deyon, L.; Giethlen, B.; Mann, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 6409–6412.

En nous inspirant des travaux de Bennasar *et al.* qui avaient formé la liaison C-15/C-16 de la 2,7-dihydropléiocarpamine par addition d'un anion sur un pyridinium **176** de manière intermoléculaire, nous avons voulu développer une version intramoléculaire de cette réaction sur le substrat **175** (Figure 13). L'avantage majeur d'une stratégie intramoléculaire est de pouvoir générer rapidement une structure complexe et d'assurer une meilleure régiosélectivité d'attaque sur le pyridinium.

III.3.3 Addition de Michael intramoléculaire sur un pyridinium

À partir du précurseur **124**, contenant tous les carbones de la pléiocarpamine, il était prévu de réaliser une addition de Michael intramoléculaire fournissant l'intermédiaire réactif **177** (Schéma 52). Ensuite, par un traitement acide, l'équilibre imine/énamine fournirait une fonction iminium sur le cycle D de l'intermédiaire **177**, nécessaire à une réaction de Pictet-Spengler permettant de former la jonction de cycle C/E. Théoriquement, le composé **179** posséderait tout le squelette polycyclique de la pléiocarpamine. Une dernière étape de réduction de la fonction énone/énamine, similaire à celle décrite par Lounasmaa et utilisée lors de la synthèse de la déplanchéine, achèverait la synthèse racémique de la molécule.

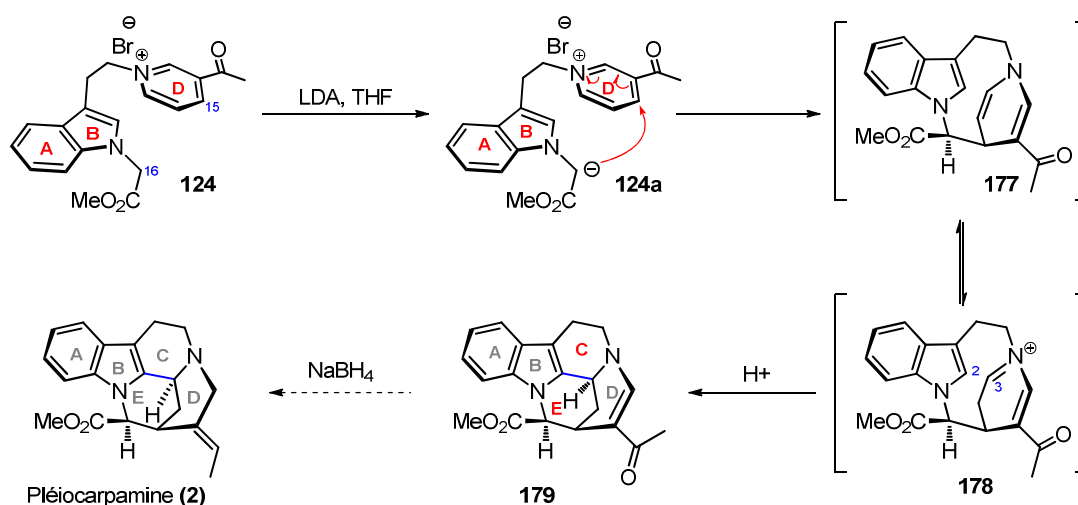


Schéma 52 : formation des cycles C et E de la pléiocarpamine par addition de Michael intramoléculaire

Le pyridinium **124** a donc été mis en réaction en présence de LDA à -78°C dans le THF durant une heure puis a été remonté jusqu'à température ambiante. Ensuite, une solution de toluène saturée en acide chlorhydrique a été ajoutée pour acidifier le milieu afin de réaliser la réaction de Pictet-Spengler. Après trois heures de réaction le produit de départ était

entièrement consommé et un produit de réaction a été isolé. Après purification nous avons constaté que les signaux observés au cours de l'analyse RMN n'étaient pas cohérent avec la structure du produit attendu.

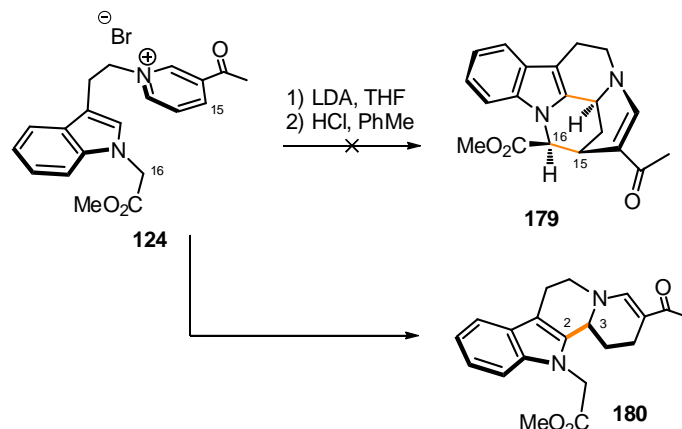
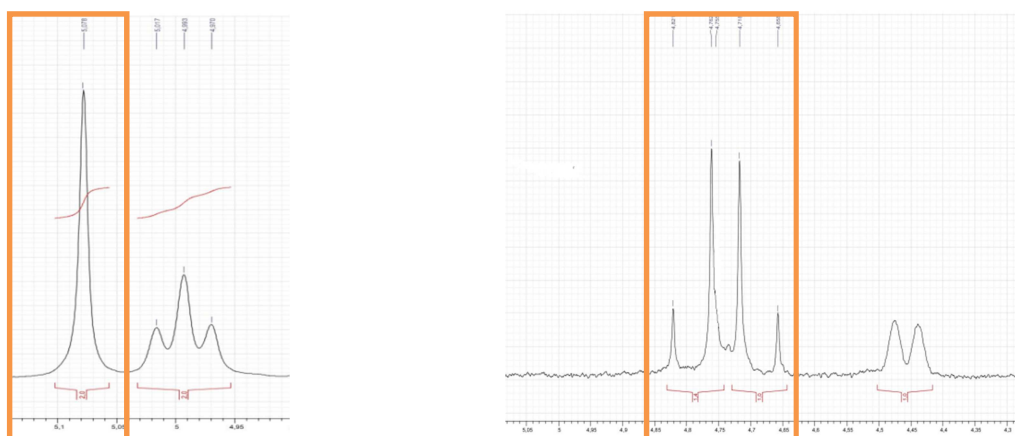


Schéma 53 : essai de cyclisation du composé **124**

Pour déterminer la structure du produit isolé, des spectres de RMN à une et deux dimensions ont été enregistrés dans le chloroforme deutéré. Le spectre de RMN du carbone ^{13}C a montré la présence de vingt atomes de carbone dans la molécule, ce qui correspond à aucune perte de chaîne carbonée par rapport au substrat de départ. D'importantes modifications du spectre RMN du proton ont été notées au niveau des signaux aromatiques du pyridinium. Afin de déterminer si une addition conjuguée sur la position C-15 (position *para* du pyridium) s'était effectivement déroulée, l'analyse RMN s'est focalisée dans un premier temps, sur les modifications apportées aux signaux correspondant à la chaîne acétate de méthyle.



A : $\text{N}_1\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; molécule **124**

B : $\text{N}_1\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; molécule **180**

Figure 14 : Modifications des signaux RMN ^1H correspondant à la chaîne acétate de méthyle entre les composés **124** et **180**.

Avant réaction, les protons H-20 de la chaîne acétate de méthyle (position C-20) apparaissaient sous la forme d'un singulet à 5,07 ppm intégrant pour deux protons. Par contre dans le produit d'arrivée, ce singulet disparaît et est remplacé dans la même zone ($\delta = 4,81$ -4,76 ppm) par un système AB possédant une constante de couplage ($J = 17,9$ Hz) intégrant pour un proton pour chacun des signaux.

L'analyse HSQC, montrant les corrélations directes, permet d'établir que les deux protons du système AB à $\delta = 4,85$ ppm sont portés par un carbone possédant un déplacement chimique de $\delta = 45,7$ ppm. Une corrélation en 4J entre le carbone C-20 ($\delta = 4,85$ ppm) et le carbone C-21 fait ainsi apparaître que la chaîne acétate de méthyle n'a pas été modifiée et que, par conséquent, aucune addition conjuguée ne s'est faite au cours de la réaction.

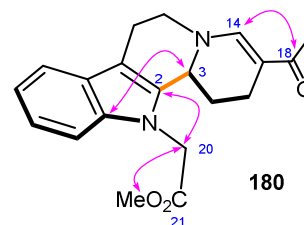


Figure 15 :
Corrélations HSQC
significatives pour le
produit **180**

Dans le produit de réaction, des modifications sont également à noter au niveau du système indolique. On peut remarquer la disparition du proton initialement porté par le carbone C-2 traduisant ainsi sa quaternarisation. Ceci est confirmé par l'apparition d'un signal sur le spectre de RMN du carbone à un déplacement chimique de $\delta = 133,8$ ppm corrélant en 3J avec les protons H-20 ($\delta = 4,85$ ppm). On note également la présence d'un CH ayant des déplacements chimiques de $\delta = 52,2$ ppm sur le spectre carbone et de $\delta = 4,53$ ppm sur le spectre proton caractéristiques d'une tétrahydro- β -carboline. De plus, le proton de ce groupement CH corrèle en 2J avec le carbone quaternaire C-12 du noyau indolique ayant un déplacement chimique de $\delta = 133,8$ ppm. De ces observations nous pouvons déduire qu'une liaison C-2/C-3 s'est formée *via* une réaction de Pictet-Spengler et que ce dernier CH correspond à la position C-3 de la structure. En faisant le décompte des CH₂, CH et des carbones quaternaires sur le spectre carbone JMOD ainsi qu'en tenant compte de l'ion moléculaire en spectrométrie de masse haute résolution $[M+Na]^+ = 361,1528$, on déduit que le cycle D ne comporte qu'une insaturation. Le signal en RMN du proton possédant un déplacement chimique fortement déblindé de $\delta = 7,47$ ppm correspond à un proton éthylénique corrélant avec les carbones de la fonction cétone. Le fort déblindage de ce proton reflète la présence d'une fonction énamine/énone, ce qui permet d'établir la position de la double liaison entre les carbones C-20 et C-21.

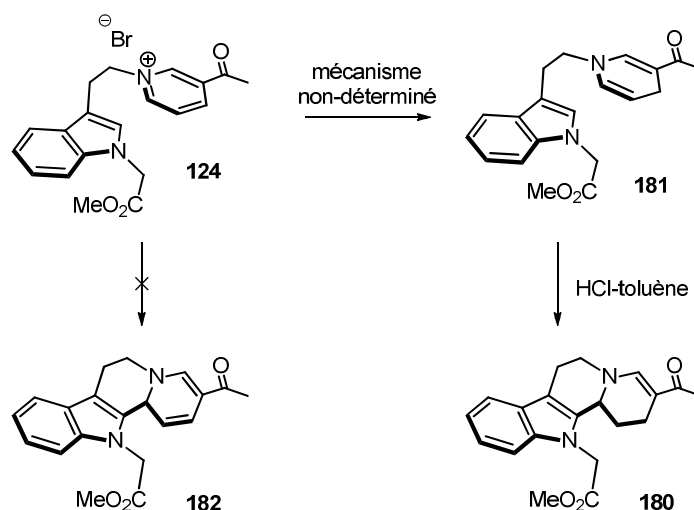


Schéma 54 : formation du produit

La structure du produit de réaction **180**, a été déterminée sans ambiguïté. Cependant, des interrogations persistent au niveau du mécanisme réactionnel. Premièrement, une réaction de Pictet-Spengler sur la tryptamine possédant une substitution de type pyridinium n'est pas un processus favorisé et nécessite généralement une réduction préalable. Dans notre cas, le produit de Pictet-Spengler sur le pyridinium devrait fournir un cycle D sous la forme d'une dihydropyridine **182**, ce qui ne correspond pas au degré d'oxydation observé sur notre produit **180**. Une hypothèse possible, est l'ouverture intermédiaire du pyridinium puis après la réaction de Pictet-Spengler la refermeture du cycle D.⁶³ Seuls quelques essais d'additions conjuguées ont été réalisés en présence de LDA et ont conduit systématiquement au même produit. L'étude complète de cette stratégie n'a pas pu être réalisée faute de temps. D'autres bases seront prochainement testées afin de réaliser l'addition conjuguée sur le pyridinium.

En parallèle de cette étude préliminaire, des travaux exploratoires ont été réalisés sur une forme réduite du pyridinium **124**.

⁶³ Lounasmaa, M.; Ranta, T. *Heterocycles* **1983**, 20, 1–4

III.3.4 Formation de la liaison N-15/C-16 par addition de Michael intramoléculaire sur une tétrahydropyridine

À partir du pyridinium **124**, deux tétrahydropyridines **183a** et **183b** isomères ont été obtenues par réduction au borohydrure de sodium dans le méthanol avec des rendements de 27 % et 48 % respectivement (Schéma 55). La position de la double liaison résiduelle a été très facilement établie pour chacun des isomères en se basant sur les spectres de RMN à une et deux dimensions. Chacun de ces deux isomères est valorisable et peut être utilisé dans des processus divergeants. Tout d'abord, le produit de réduction **183a**, *via* une réaction de Polonovski-Potier peut fournir un accepteur de Michael **126**, de type vinylogue d'iminium et d'autre part après oxydation le produit **183b** peut fournir une énone **125**.

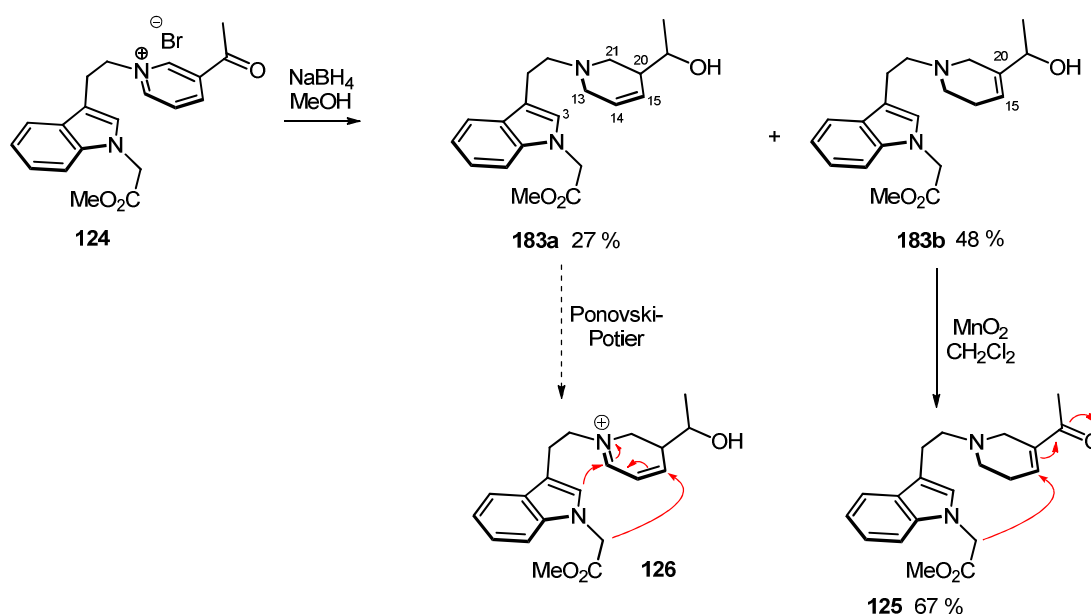


Schéma 55 : réduction du pyridinium **124**

III.3.5 Formation de la liaison C-15/C-16 *via* une réaction de Polonovski-Potier

L'approche envisagée à partir de l'isomère **183a** précédemment obtenu par réduction au borohydrure de sodium du pyridinium **124** était de générer un accepteur de Michael **126** de type vinylogue d'iminium puis de réaliser une addition conjuguée intramoléculaire (Schéma 56). Cette addition intramoléculaire était sensée former la liaison-clé C-15/C-16. Pour former le dihydropyridinium **126** intermédiaire, deux méthodes ont été testées : une élimination

originale au DEAD (azodicarboxylate de diéthyle)⁶⁴ et la méthode classique de Polonovski-Potier. Avec la première méthode d'élimination au DEAD aucune consommation du substrat n'a été constatée. Par contre, pour la méthode de Polonovski-Potier la première étape de formation du *N*-oxyde **184** a été réalisée avec un rendement de 76 %. Ensuite, ce *N*-oxyde a été traité en présence d'anhydride trifluoroacétique pour former le sel de dihydropyridinium **126**. Ce type d'espèces étant peu stable, une tentative de piégeage *in situ* par le cyanure de potassium pour former une forme masquée **185** plus stable a été effectuée. Ce type de réactions nécessite un contrôle strict des conditions notamment le pH au cours de la phase de neutralisation de l'iminium par un cyanure. Bien que le composé **185**, n'as pas pu, à ce jour, être isolé faute de temps. Une fois cet intermédiaire obtenu (Schéma 56), l'iminium masqué pourrait être libéré par des sels d'argent et une base telle que le LDA ajoutée au milieu pour déprotoner la chaîne acétate de méthyle et ainsi former la liaison C-15/C-16 par addition conjuguée (composé **186**). Enfin, un traitement acide devrait achever la synthèse du squelette par une réaction de Pictet-Spengler.

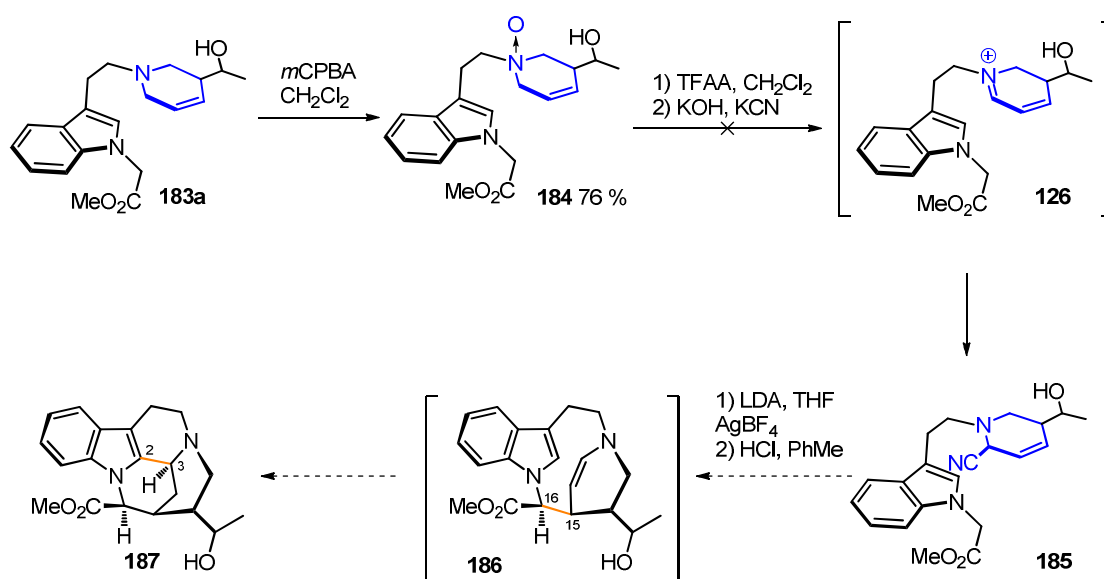


Schéma 56 : perspectives pour la formation de la liaison C-15/C-16 *via* la réaction de Polonovski-Potier

⁶⁴ Baldwin, J. E.; Melman, A.; Lee, V.; Firkin, C. R.; Whitehead, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8559–8560.

III.3.6 Formation de la liaison C-15/C-16 par addition conjuguée sur une énone

Le second isomère issu de la réduction du pyridinium **124** au borohydrure de sodium était également valorisable (Schéma 57). Après l'oxydation par l'oxyde de manganèse de la fonction alcool allylique de l'isomère de réduction **183b** un composé comportant une fonction une énone **125** a été obtenu. Diverses bases ont été employées pour former la liaison C-15/C-16 dont le catalyseur de Noyori⁶⁵ suffisamment basique pour pouvoir servir de base chirale au cours d'additions conjuguées (Tableau 3).⁶⁶ Les réactions ont été suivies par RMN et LC-MS.

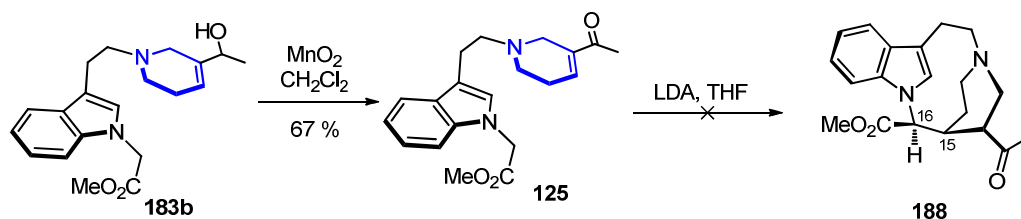


Schéma 57 : formation de la liaison C-15/C-16 par addition 1,4

entrée	base / réactif	solvant	température	résultat
1	Cs ₂ CO ₃ ⁶⁷	méthanol	-78°C à t.a. 16 h	-
2	MeONa	méthanol	-78°C à t.a. 16 h	-
3	LDA	éther	-30°C à t.a. 3 h	-
4	cat. Noyori	THF	t.a. 72 h	-
5	cat. Noyori	<i>t</i> BuOH	t.a. 72 h	-
6	<i>t</i> BuOK ⁶⁸	acétone	0°C à t.a. 1 jour	m/z [MH ⁺] = 327
7	proline acide benzoïque ⁶⁹	éthanol	t.a. 3 jour	-
8	LDA	THF	-70°C à -30°C	m/z [MH ⁺] = 327

Tableau 3 : Formation de la liaison C-15/C-16 par addition 1,4

Au cours de ce suivi LC-MS, la formation d'un nouveau produit de réaction a été observée dans deux cas. Le produit de départ avait un temps de rétention de 9,00 minutes dans les conditions d'analyse utilisées. Un nouveau produit ayant un temps de rétention de 8,25 minutes a été formé en utilisant le LDA ou le *tert*butylate de potassium. Des conversions ont

⁶⁵ Catalyseur de Noyori ci-contre

⁶⁶ (a) Wang, H.; Watanabe, M.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 963–966; (b) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7508–7509.

⁶⁷ Kwan, E. E.; Scheerer, J. R.; Evans, D. A. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 175–203.

⁶⁸ Ma, S.; Yu, S.; Qian, W. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4157–4164.

⁶⁹ (a) Liu, R.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2266–2269; (b) Bradshaw, B.; Parra, C.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2458–2461.

été observées avec le *tert*butylate de potassium en tant que base (Tableau 3, entrée 6) et le LDA (Tableau 3, entrée 8). Le spectre de masse de ce produit présentait un rapport m/z $[M+H]^+$ de 327 pouvant correspondre à la perte d'un méthyle de la molécule (Schéma 58).

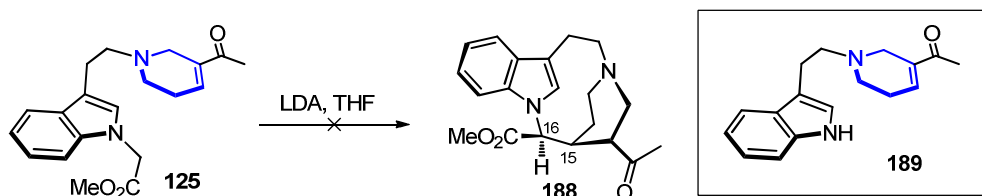


Schéma 58 : Essai d'addition 1,4

Toutefois, après la purification du mélange brut réactionnel ce produit présentant un pic moléculaire de rapport $[MH]^+$ à m/z 327 n'a pas été retrouvé. Seul le produit **189**, issu de la simple perte de la chaîne acétate de méthyle a pu être isolé. Deux hypothèses peuvent être émises : soit le pic à 8,27 minutes est un artefact, soit ce produit se dégrade au cours de la purification. Une étude plus complète sera nécessaire pour mieux comprendre la réactivité de l'intermédiaire **125**.

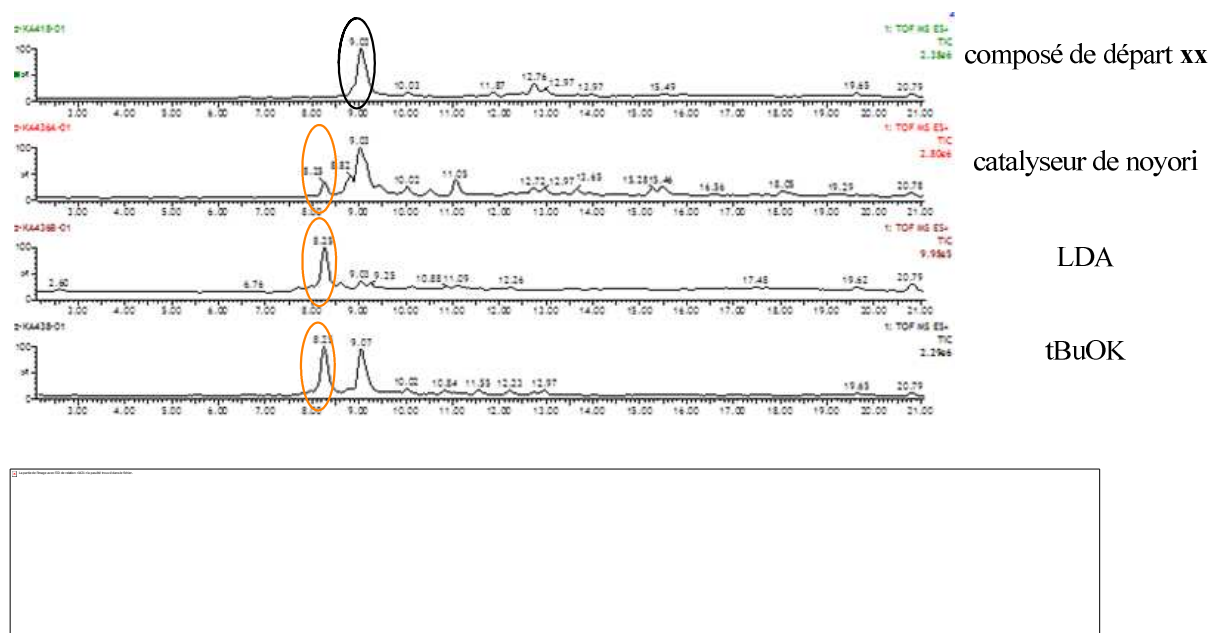


Figure 16 : Suivi CLHP-MS de l'addition de Michael intramoléculaire réalisée sur l'intermédiaire

III.3.7 Bilan et perspectives de la seconde stratégie par synthèse totale

Ce travail exploratoire par addition de Michael intervenant en toute fin de thèse, l'étude complète de cette stratégie est loin d'être achevée. Pour cette seconde stratégie par synthèse totale, trois précurseurs **124**, **183a** et **183b** possédant tous les carbones présents dans la pléiocarpamine ont été obtenus. Chacun d'entre eux possède un accepteur de Michael nécessaire à la formation de la liaison-clé C-15/C-16 à laquelle nous nous sommes intéressés tout au long des différentes stratégies explorées. Seules des études préliminaires à partir de ces trois composés ont été réalisées, mais chacune a fourni des éléments concernant leurs réactivités. Les conditions de formation du pyridinium **126** devront être optimisées afin de pouvoir enfin étudier l'addition 1,4 sur la fonction vinylogue d'énamine, ce type d'intermédiaire très réactif devra être masqué intermédiairement pour un meilleur contrôle de sa réactivité. Par contre le pyridinium **124** et l'énone **125**, constituent déjà des substrats stables et parfaitement adaptés pour étudier la réaction d'addition conjuguée avec diverses bases afin de former la liaison C-15/C-16. Pour ces deux substrats des conditions basiques faisant appel à l'hydrure de sodium, le méthanolate de sodium ou au LiHMDS avec une éventuelle association avec des acides de Lewis devront être explorées.

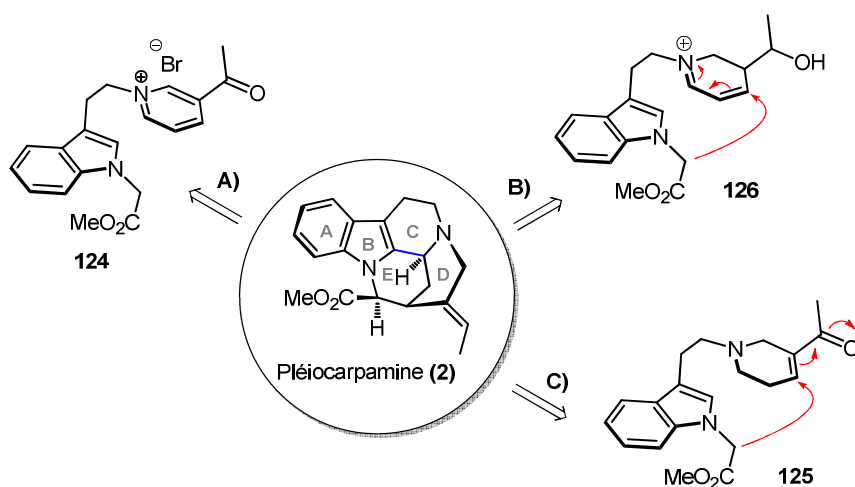


Schéma 59 : bilan des stratégies explorées

IV. Étude de l'oxydation de la plateforme aromatique en vue de réaliser l'assemblage des unités indoliques

IV.1 Rappels et généralités sur les phénols

* Le noyau phénol

Le noyau phénol est une molécule amphiphile qui combine le caractère hydrophobe du noyau aromatique plan avec le caractère hydrophile de son substituant hydroxyle polaire. Ce groupement peut, en effet, agir en tant que donneur de liaisons hydrogène mais également en tant qu'accepteur de liaisons hydrogène. Les interactions hydrophobes de type π -stacking dites de van der Waals et la formation de liaisons hydrogène sont dichotomiques mais ces deux effets sont souvent complémentaires.

* Les *ortho*-phénols

La biochimie utilise les types de liaisons chimiques cité précédemment dans les interactions entre biomolécules, notamment les protéines. La présence de deux groupements hydroxyles adjacents permet la chélation de métaux (important dans les plantes pour la pigmentation par exemple). La présence d'un groupement hydroxyle en *para* avec un groupement électroattracteur comme un groupement carbonyle ou ester sont souvent retrouvés dans les plantes à phénols et polyphénols. Les métabolites phénoliques permettent entre autres la protection contre les radiations solaires qui endommagent l'ADN.

L'addition d'un seul hydroxyle sur un cycle benzène a également des conséquences notables sur les propriétés physico-chimiques du système aromatique normalement dans les conditions de la biochimie quasi-inerte. Les phénols peuvent être vus comme des tautomères énoliques stabilisés avec un caractère nucléophile "mou", qui peut être transformé en un nucléophile "dur"⁷⁰ par déprotonation donnant un ion phénolate comme résultat de l'acidité de la liaison O-H phénolique ($pK_a \sim 8-12$) dans les systèmes biologiques (Schéma 60).⁷¹

⁷⁰ La notion de dureté concerne les espèces nucléophiles ou électrophiles fortement chargées et petites. Au contraire les électrophiles et nucléophiles mous sont en général volumineux et peu chargés. Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 561–567.

⁷¹ Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586–621.

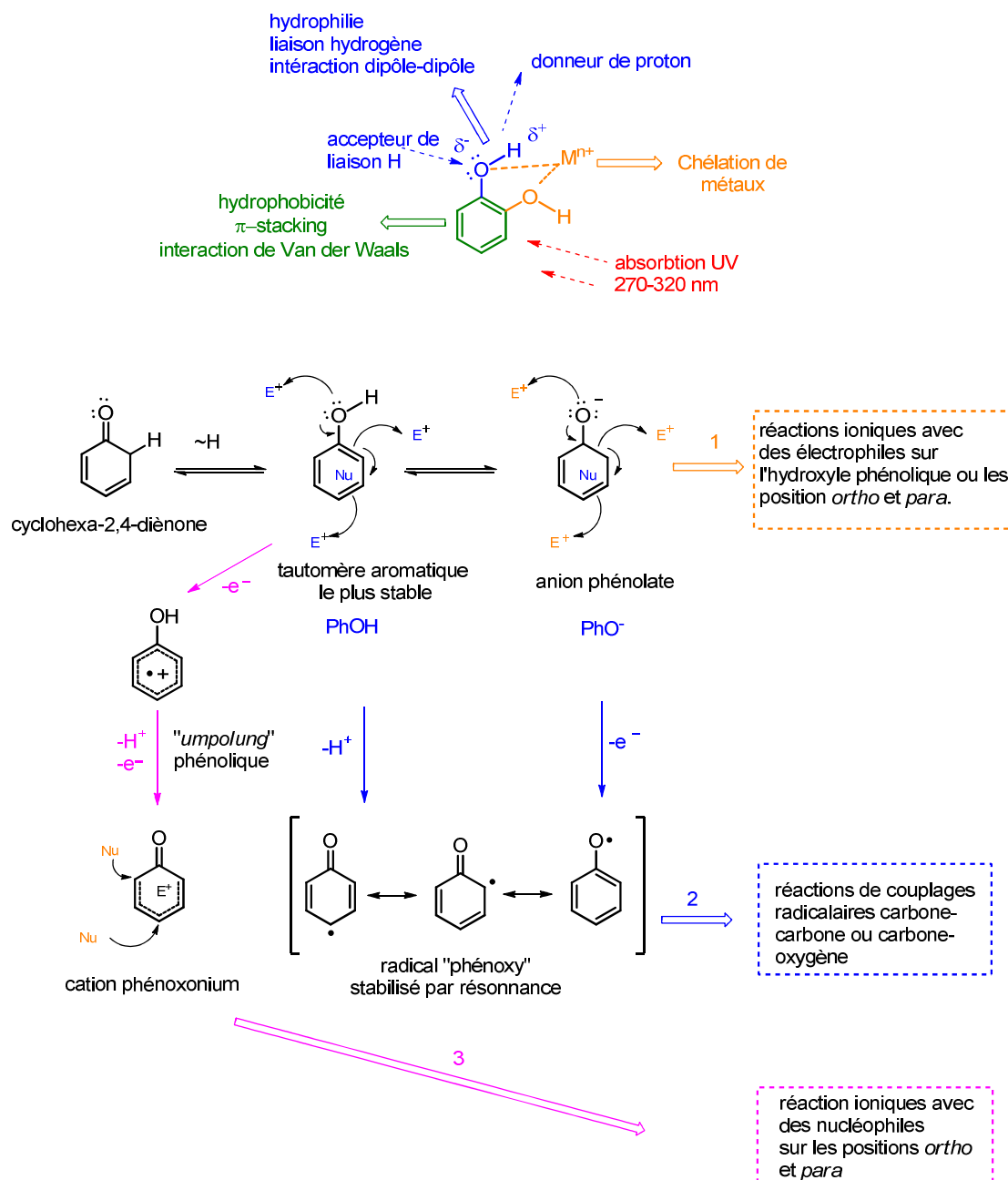


Schéma 60 : propriétés physicochimiques et réactivités des phénols

Elles possèdent également une réactivité particulière due aux nombreux sites de réactivité et sont connues pour être instables (Figure 17).⁷³

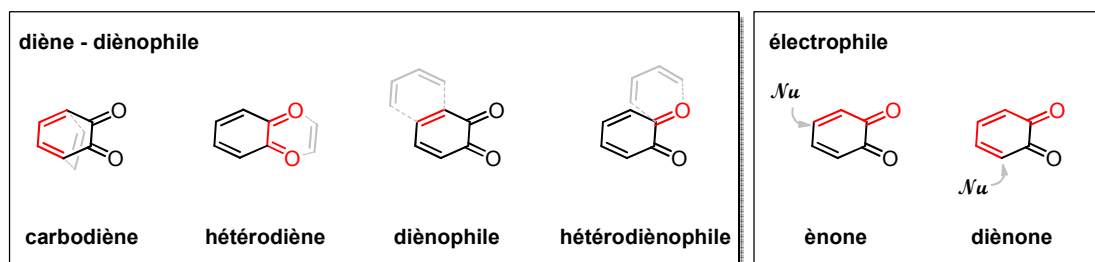


Figure 17 : sites réatifs sur une *ortho*-quinone

Les polyphénols possèdent un fort caractère réducteur et donneur d'atome d'hydrogène qui se manifestent par de faibles potentiels redox et des réactions rapides avec les espèces oxygénées réactives. Ces espèces sont d'ailleurs co-responsables de certaines pathologies dégénératives (cancer, maladies cardiovasculaires) quand elles sont produites en excès. La valeur du potentiel redox des polyphénols est liée au pH : si le pH s'élève le potentiel diminue. Ceci est en accord avec l'augmentation du caractère réducteur du polyphénol lors des déprotonations successives des groupement OH (Figure 18).

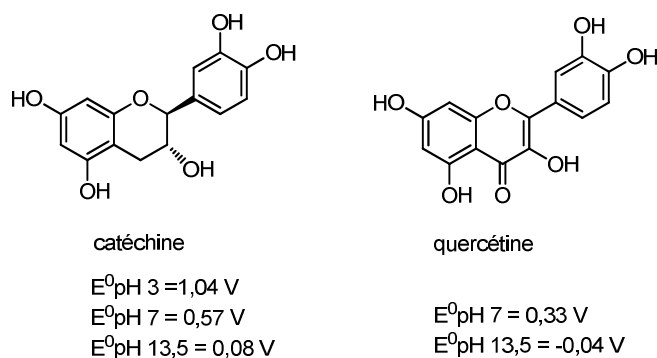


Figure 18 : exemples de potentiels redox de polyphénols (flavonoïdes)

⁷³ Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Abhilash, K. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1050–1059.

IV.2.2 Oxydation de diphénols en quinones (notamment en *ortho*-quinones)

IV.2.2.1 Processus biologiques : oxydases

Dans la nature, il existe de nombreux exemples d'oxydation de diphénols en quinones. À titre d'exemple, dans les premières étapes du brunissement enzymatique des réactions d'oxydation de phénols en quinones sont catalysées par la laccase qui est une oxydase. Cette enzyme permet d'obtenir des *ortho*- ou *para*-quinones selon que le substrat de départ est une *ortho*- ou un *para*-diphénol (Schéma 62).⁷⁴

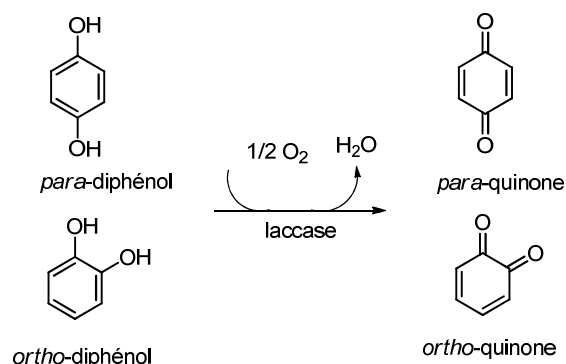


Schéma 62 : oxydation de diphénols

Les enzymes de type oxydases sont également utilisées dans les laboratoires. En 2007, Panzella *et al.* ont réalisé ce type de réaction sur un *ortho*-diphénol afin de mimer les dernières étapes de la formation des eumélanines. À pH 7,4 en présence d'ion Zn^{2+} , la peroxydase et le peroxyde d'hydrogène permettent l'oxydation et la polymérisation du composé **190** aboutissant à la formation d'un tétramère **191** (Schéma 63).⁷⁵

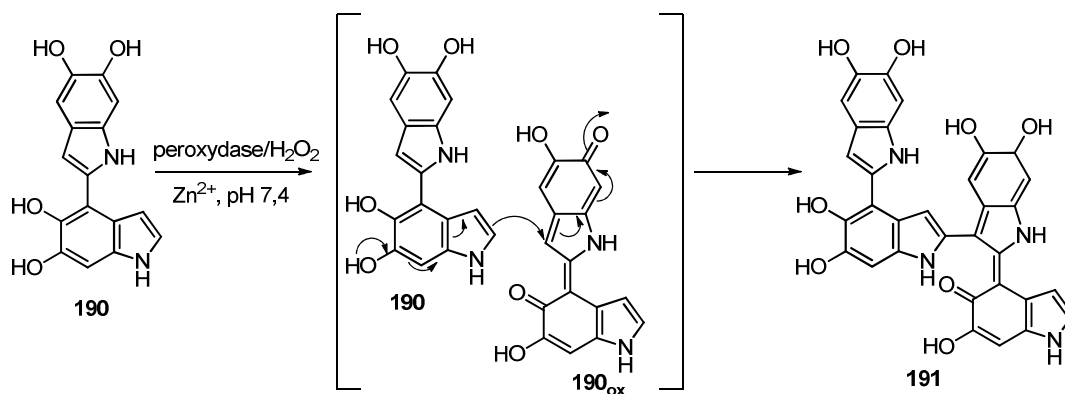


Schéma 63 : oxydation d'*ortho*-phénols via la peroxydase

⁷⁴ Brunissement enzymatique. « Importance des polyphénols, des polyphénoloxydases et des peroxydases » dans : Les polyphénols en agroalimentaire. P. Sarni-Manchado and V. Cheynier (eds). **2005**, Lavoisier, 135–172.

⁷⁵ Panzella, L.; Pezzella, A.; Napolitano, A.; d' Ischia, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1411–1414.

IV.2.2.2 Oxydation par voie chimique

L'oxydation des phénols est également réalisée *via* des réactifs classiques qui passent par un mécanisme d'oxydation à deux électrons (Schéma 64). Les réactifs tels que les sels métalliques oxydants (FeCl_3 ⁷⁶, Ag_2O ⁷⁷, PbO_2 ⁷⁸, CuCl_2 ⁷⁹), les *para*-quinones (DDQ,⁸⁰ *ortho*-chloranile⁸¹) sont souvent utilisés.

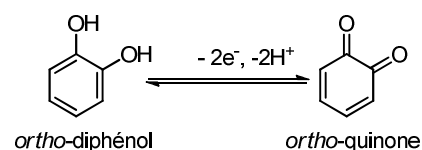
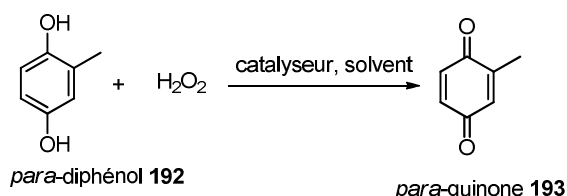


Schéma 64 : oxydation à deux électrons

En 2010, Derikyand *et al.* ont réalisé une étude méthodologique utilisant des sels métalliques oxydants afin de transformer la méthylhydroquinone en *ortho*-quinone les résultats sont réunis dans le Tableau 4.⁸² Il est à noter que l'oxyde d'argent permet d'obtenir le meilleur rendement d'oxydation.



essais	catalyseur	solvant	Rendements (%)
1	-	MeOH	~3
2	V_2O_5	MeOH	82
3	CrO_2	MeOH	38
4	TiO_2	MeOH	15
5	MoO_3	MeOH	78
6	Ag_2O	MeOH	84
7	AgNO_3	MeOH/ H_2O 20 : 80	30

Tableau 4 : oxydation de la méthylhydroquinone par des sels de métaux

⁷⁶ Kundu, N. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3086–3088.

⁷⁷ Nicolaou, K. C.; Wang, J.; Tang, Y.; Botta, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11350–11363.

⁷⁸ Stahl, P.; Kissau, L.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11586–11593.

⁷⁹ Takizawa, Y.; Munakata, T.; Iwasa, Y.; Suzuki, T.; Mitsuhashi, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4383–4386.

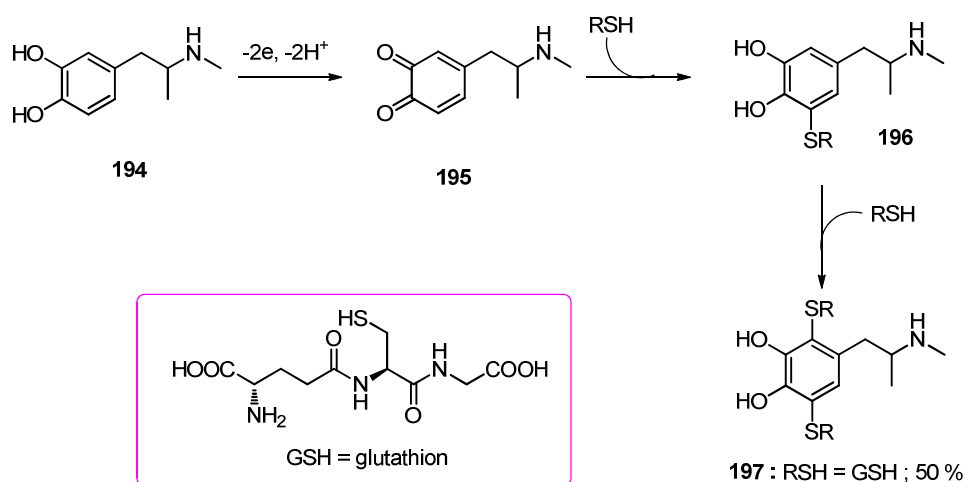
⁸⁰ Kaiser, C.; Ali, F. E.; Bondinell, W. E.; Brenner, M.; Holden, K. G.; Ku, T. W.; Oh, H.-J.; Ross, S. T.; Yim, N. C. F. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 975–976.

⁸¹ Weller, D. D.; Stirchak, E. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4873–4879.

⁸² Derikvand, F.; Bigi, F.; Maggi, R.; Piscopo, C. G.; Sartori, G. *J. Catal.* **2010**, *271*, 99–103.

IV.2.2.3 Condition douce d'oxydation : électrochimie

Ces dernières années une autre méthode d'oxydation des phénols a été très utilisée : l'électrochimie. À titre d'exemple, en 2008, l'équipe du docteur Largeron s'est intéressée à la synthèse de thioéthers *bis*-catéchols afin de mimer le métabolisme de la (\pm)-3,4-méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA, connu sous le nom d'ecstasy).⁸³ Dans cette étude les auteurs ont montré que l'oxydation de la 3,4-dihydroxyméthamphétamine **194** (HHMA) ou du thioéther **196** est quasi-réversible. Cependant, la réversibilité de la réaction d'oxydo-réduction est faible pour le composé **196** ce qui laisse supposer que l'*ortho*-quinone thioéther générée est vite engagée dans la réaction suivante. De plus en condition d'électrolyse à un potentiel fixé par voltammétrie cyclique⁸⁴, l'*ortho*-quinone thioéther générée s'est montré relativement instable. Les auteurs ont donc décidé de piéger l'*ortho*-quinone thioéther par un groupement thiol avant sa dégradation (Schéma 65). L'*ortho*-quinone **195** électrogénérée est relativement stable en condition acide (HCl 0,2 M). L'addition de deux équivalents de thiol a permis de former le catéchol monoconjugué **196**. Tandis que l'addition d'un troisième équivalent de glutathion a permis d'obtenir le composé 2,5-*bis*-catéchol-thioéther **197** avec 50 % de rendement.

Schéma 65 : oxydation électrochimique de la HHMA et addition *in situ* du glutathion (GSH)

⁸³ Felim, A. ; Neudörffer, A. ; Monnet, F. P. ; Largeron M. *Int. J. Electrochem. Sci.* **2008**, 3, 266–281.

⁸⁴ La voltammétrie cyclique est une mesure électrochimique permettant de mesurer la variation du courant électrique par rapport à celle du potentiel. Cette méthode est utilisée pour étudier les propriétés redox de composés chimiques à l'interface de l'électrode dans une solution.

En 2007, Nematollahi *et al.* se sont intéressés à l'oxydation électrochimique de catéchols en présence d'indole comme nucléophile.⁸⁵ La voltammétrie cyclique a été réalisée dans un mélange eau/acétonitrile (50:50). À un potentiel contrôlé, le produit formé est la trisindolyl-*ortho*-quinone **200** avec un rendement de 68 % (Schéma 66).

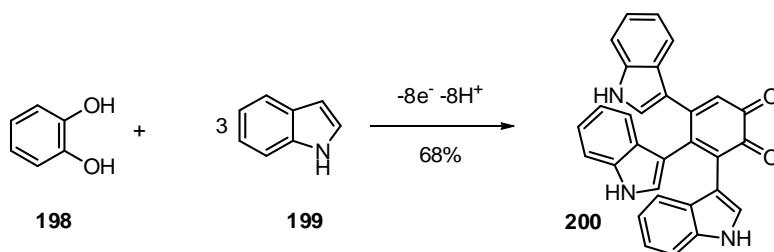


Schéma 66 : oxydation du catéchol **98** en présence de trois équivalents d'indole (nucléophile) d'après Nematollahi *et al.*

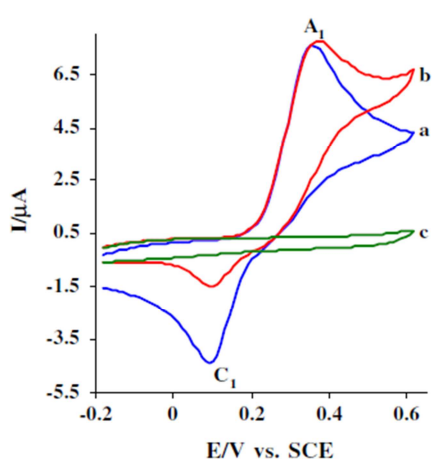


Figure 19 : voltammogramme cyclique

Dans ce voltammogramme, la courbe a (bleue) représente l'oxydation du catéchol seul (1mM), on peut remarquer que les pics d'oxydation et de réduction sont présents. Ceci correspond à la transformation quasi-réversible du catéchol **198** en *ortho*-quinone par un mécanisme à deux électrons. La courbe b (rouge) représente l'oxydation du catéchol **198** (1mM) en présence d'indole (20 mM). Le pic cathodique (d'oxydation) est toujours présent mais le pic anodique de réduction a fortement diminué. La courbe c (verte) représente l'indole en absence de catéchol, aucun pic d'oxydo-réduction n'est observé.

Cette expérience de voltammétrie cyclique a montré que l'*ortho*-quinone formée a subi des additions de Michael avec l'indole *via* un mécanisme ECECECE (« E » pour le transfert d'électrons à la surface de l'électrode, « C » représentant la réaction chimique réalisée après l'oxydation) (Schéma 67). Les auteurs ont également observé que l'addition de Michael de l'indole sur l'*ortho*-quinone **198_{ox}** est rapide et donne le composé **201**. L'oxydation du composé **201** est plus facile que celle du catéchol du fait de la présence du groupement indole (donneur). L'*ortho*-quinone **201_{ox}** formée donne, après addition de Michael d'un deuxième

⁸⁵ Nematollahi, D.; Dehdashtian, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 645–649.

indole, le composé **203**. Une autre oxydation ainsi qu'une addition de Michael permet à partir du composé **203** d'obtenir le composé **204**. Une dernière oxydation permet d'obtenir le composé **200** (Schéma 67).

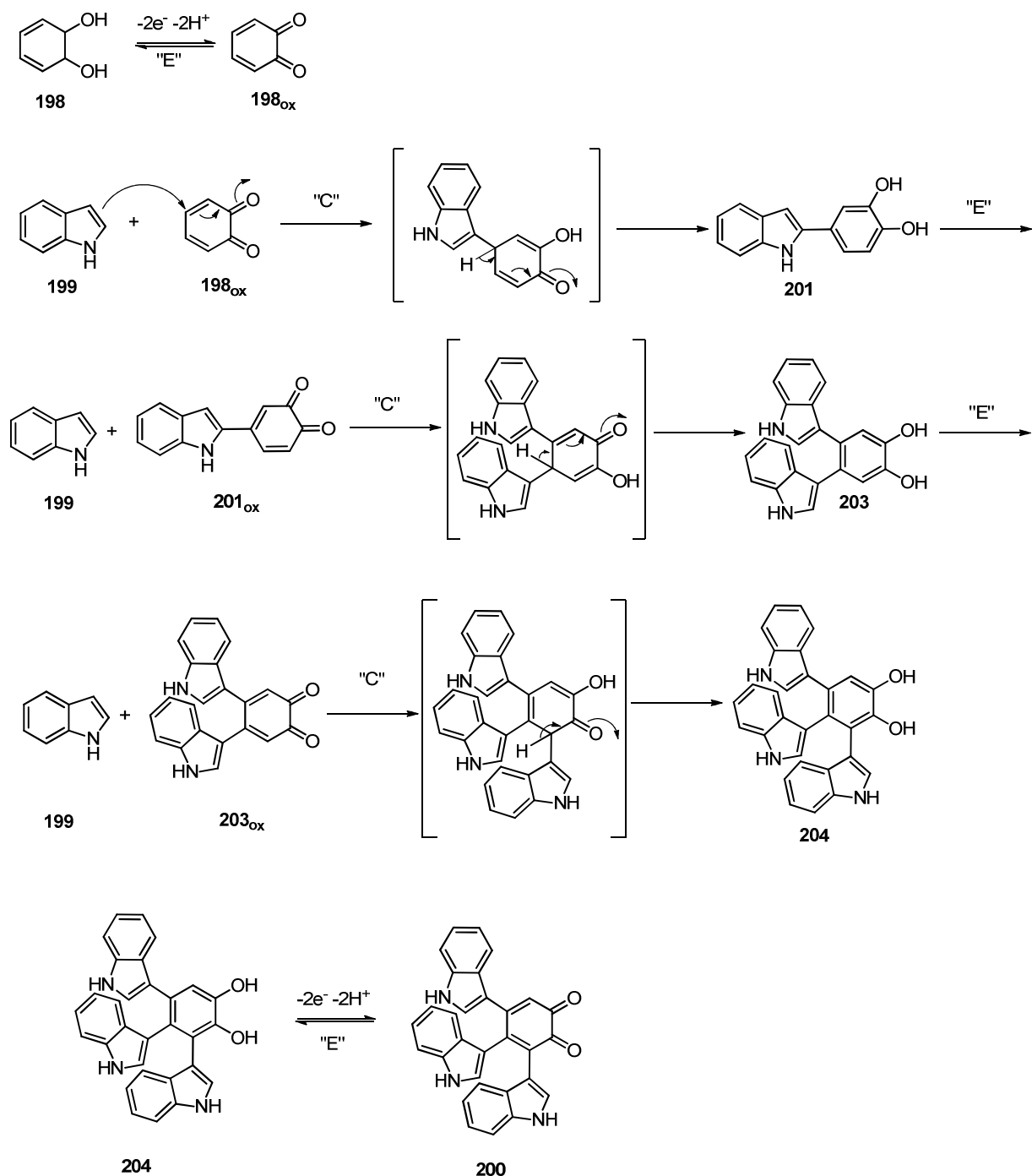


Schéma 67 : mécanisme "ECECECE" d'oxydation du 1,2-*ortho*-diphénol et addition nucléophile de l'indole

L'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque (composé correspondant à la plateforme aromatique de la bipléiophylline) par électrochimie a été étudiée par cette même équipe en 2009.⁸⁶ Le nucléophile utilisé pour la réaction de Michael est ici l'ion azoture et la réaction est menée dans un tampon phosphate (pH=6,0). L'influence du potentiel sur l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque a été étudiée en présence d'azoture (Figure 20). Cette étude a montré qu'en présence d'ion azoture les pics C₃ et C₄ de réduction diminuent et le pic de réduction C₂ augmente. Les auteurs ont déduit que ces pics de réductions correspondaient à la réduction des intermédiaires **3**, **205_{ox}** (forme oxydée de **205**), et **206_{ox}** (Schéma 68). La diamino-*ortho*-benzoquinone **6** a donc été obtenue après deux additions de Michael et des réactions d'oxydation et de réduction.

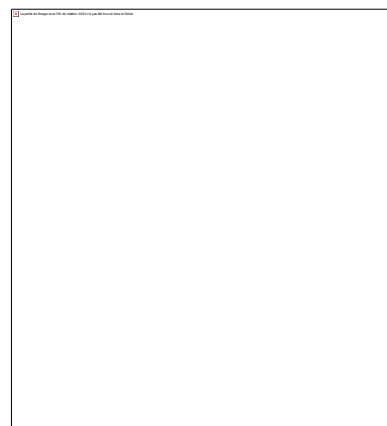


Figure 20 : voltammogramme de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque

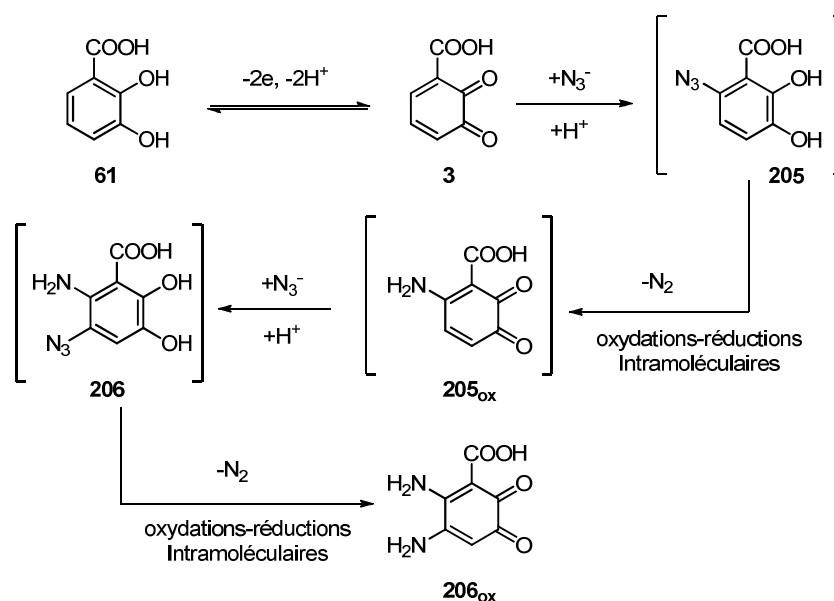


Schéma 68 : addition d'azotures sur l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque

Un dernier exemple d'oxydation par électrochimie a été réalisé par Beiginejad *et al.* en 2013⁸⁷ en présence d'acide 4-chlorobenzenesulfonique. L'étude de l'énergie libre de Gibbs de cette réaction a montré que l'oxydation des catéchols **208a-c** en présence d'acide 4-chlorobenzenesulfonique pouvait donner deux produits : un produit **209** d'addition en *ortho* et

⁸⁶ Nematollahi, D.; Khoshshafar, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4742–4750.

⁸⁷ Beiginejad, H.; Nematollahi, D.; Varmaghani, F.; Bayat, M.; Salehzadeh, H. *J. Electrochem. Soc.* **2013**, 160, 3001–3007.

un produit **210** d'addition en *meta* (Schéma 69), démontrant une régiosélectivité identique à celle démontrée par Nematollahi.

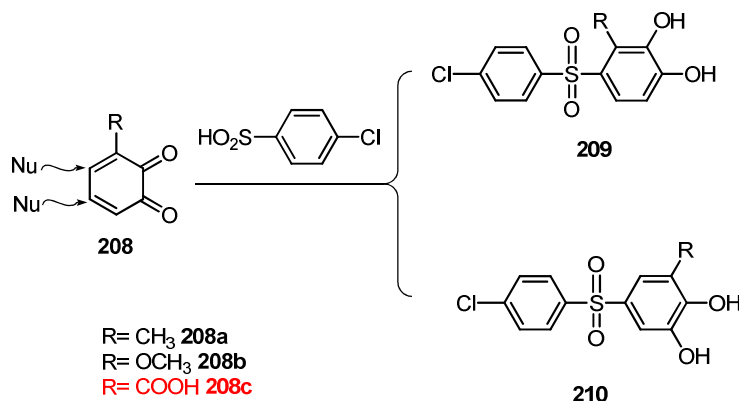


Schéma 69 : addition de l'acide 4-chlorobenzenesulfonique sur des *ortho*-quinones

IV.2.3 Le cas particulier des désaromatisations oxydantes

IV.2.3.1 Dans les processus biologiques

Dans la nature les réactions d'oxydation de phénols et notamment de catéchols sont très répandues. Les tyrosinases (polyphénol oxydases) sont des enzymes qui sont retrouvées dans de nombreux processus biologiques notamment dans la synthèse de la mélanine et le brunissement des végétaux.⁸⁸ Les tyrosinases ont deux activités :

- ↳ activité "mono-oxygénase" sur les phénols catalysant l'*ortho*-hydroxylation (monophénolase ou activité créolase)
- ↳ activité "oxydase" sur les catéchols convertis en quinones correspondantes (diphénolase ou activité catecholase).

L'exemple le plus connu est l'oxydation de la tyrosine catalysée par les tyrosinases qui fait appel à ces deux activités. L'étape d'oxydation de l'*ortho*-phénol permet de désaromatiser le noyau phénol pour obtenir l'*ortho*-quinone correspondante (Schéma 70).

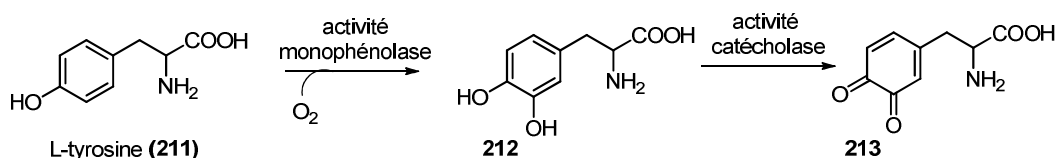


Schéma 70 : oxydation de la L-tyrosine (**211**) catalysée par la tyrosinase

⁸⁸ Monti, D.; Ottolina, G.; Carrea, G.; Riva, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4111–4140.

IV.2.3.2 Mimer au laboratoire : la désaromatisation oxygénante

Ces dernières années de nombreuses équipes se sont intéressées aux processus de désaromatisation oxydante. En synthèse totale, ont ainsi été mises au point des stratégies permettant de convertir des structures aromatiques, planes, en molécules d'architecture tri-dimensionnelle.⁸⁹

Dans une étude, K. C. Nicolaou décrit la synthèse biomimétique de nombreux bisorbicillinoïdes ayant pour origine la désaromatisation de la sorbicilline (**214**).⁹⁰ Dans le travail de K. C. Nicolaou, la désaromatisation oxydante en présence de tétracétate de plomb permet d'obtenir l'*ortho*-acétoxyquinol **215** désiré avec son régioisomère (5:1). La désacétylation en condition douce a généré un *ortho*-quinol très réactif qui subit différentes cascades dépendantes des conditions réactionnelles. Notamment, en conditions basiques l'*ortho*-quinol désaromatisé se dimérise spontanément par une réaction de Diels-Alder pour donner le (±)-bisorbicillinol (**216**) par un processus biomimétique (Schéma 71).

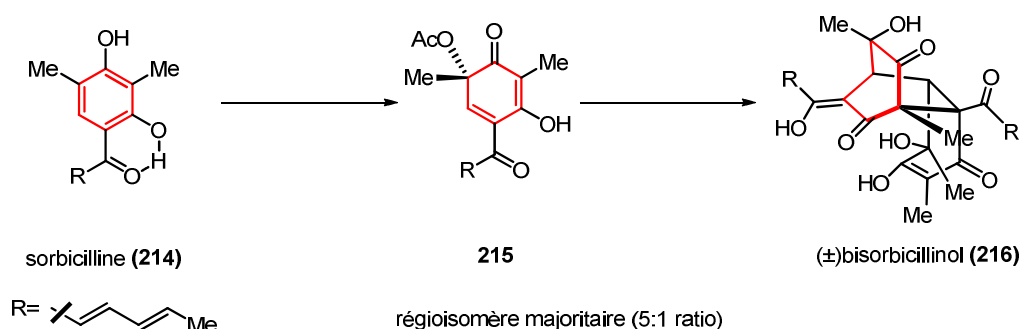


Schéma 71 : synthèse du (±)bisorbicillinol

Dans une autre étude, T.R.R. Pettus et son équipe se sont intéressés à la préparation d'*ortho*-benzoquinone masquées (MOBs⁹¹) afin de générer des quinones. La chimie des acétals MOBs est dominée par les réactions d'addition [4+2] de Diels-Alder. Certaines méthodes peuvent supprimer partiellement cette tendance générale. De ce fait la dimérisation devient moins favorable si la cyclohexanediènone possède un groupement électroattracteur. Les acétals MOBs peuvent réagir en 1,2 et en 1,4 ce qui correspond à des réactions de :

⁸⁹ Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4068–4093.

⁹⁰ Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Simonsen, K. B.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L.; Vidali, V. P.; Pitsinos, E. N.; Couladouros, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3071–3079.

⁹¹ MOB = masqued *ortho*-benzoquinone

Michael-Dieckmann (Schéma 72),⁹² des réarrangements sigmatropiques, ou encore des réactions de substitution nucléophiles d'ordre 2.⁹³

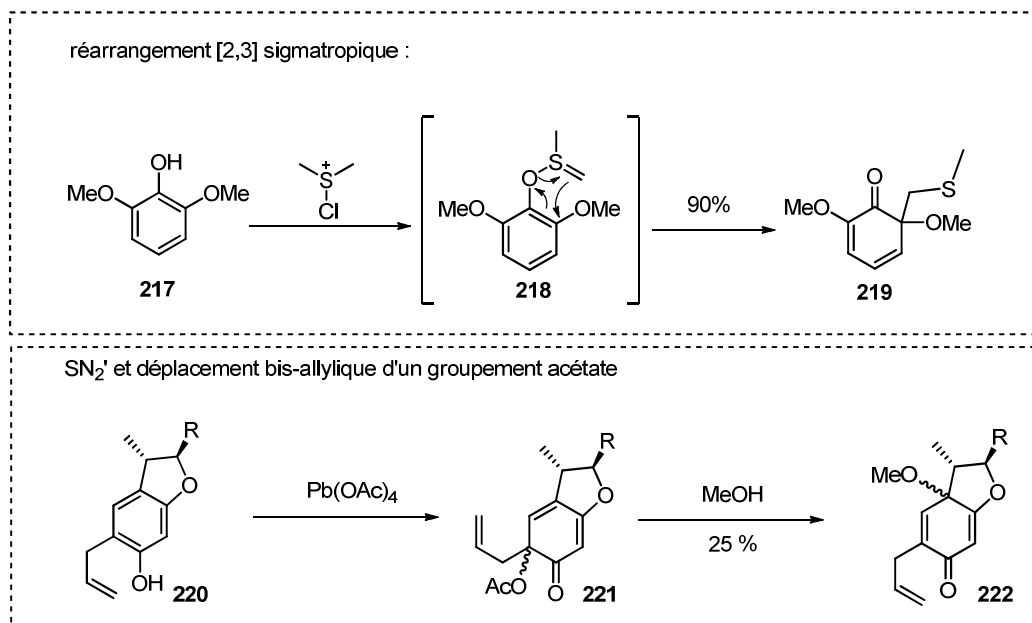


Schéma 72 : désaromatisation oxydante de phénols à partir d'*ortho*-benzoquinone masquées

Pour la synthèse de la bipléiophylline et notamment sa plateforme aromatique, nous nous intéresserons plus particulièrement à la chimie des *ortho*-quinones avec quelques exemples de synthèses de la littérature.

IV.2.3.3 Désaromatisation utilisant les réactifs à l'iode hypervalent

Ces dernières années des réactions de désaromatisation oxydante de phénols et d'anilines utilisant les réactifs à l'iode hypervalent (III et V) appliquées à la synthèse de produits naturels ont été étudiées.⁹⁴ Ces composés très utilisés de nos jours sont connus depuis le xx^e siècle. Les plus populaires sont répertoriés dans le Tableau 1.

⁹² Donner, C. D. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3747–3773.

⁹³ Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1383–1430.

⁹⁴ Quideau, S.; Pouységu, L.; Deffieux, D. *Synlett* **2008**, 467–495. Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086–2099.

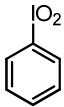
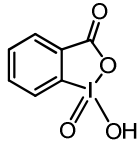
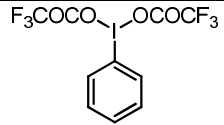
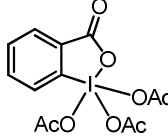
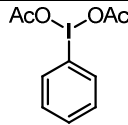
Iodane λ^3	Iodane λ^5
iodossylbenzène 	acide iodoxybenzoïque (IBX) 
bis(fluoroacétoxy)iodobenzène (BTI ou PIFA) 	periodinane de Dess-Martin (PDM) 
diacétoxyiodobenzène (DIB ou PIDA) 	

 Tableau 5 : principaux iodanes λ^3 et λ^5

La désaromatisation *ortho*-oxydante des phénols est aussi une méthode permettant de construire des structures complexes.⁹⁵ Liao et son équipe ont étudié en 1999 la formation d'un bicyclo-[2.2.2]octane hautement fonctionnalisé qui permet d'obtenir la (\pm)-pénicillone A **227** (Schéma 73).⁹⁶

L'*ortho*-benzoquinone masquée **224** a été préparée par désaromatisation *ortho*-oxydante sur le phénol **223** de façon régiosélective à l'aide de PIDA et de l'alcool *trans*-crotylique. L'intermédiaire très réactif **224** subit une cycloaddition de Diels-Alder intra-moléculaire à température ambiante *via* l'état de transition **224**[#]. La réactivité de l'*ortho*-benzoquinone masquée **224** en tant que diène permet la formation du bicyclo-[2.2.2]octane **225** en une seule étape avec 87 % de rendement. La réduction de l'acétal cyclique par l'iodure de samarium permet d'obtenir l'alcool **226** précurseur en six étapes de la (\pm)-pénicillone A (**227**).

⁹⁵ (a) Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 856–866 ; (b) Liao, C.-C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 1221–1234.

⁹⁶ Hsu, D.-S.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4563–4565.

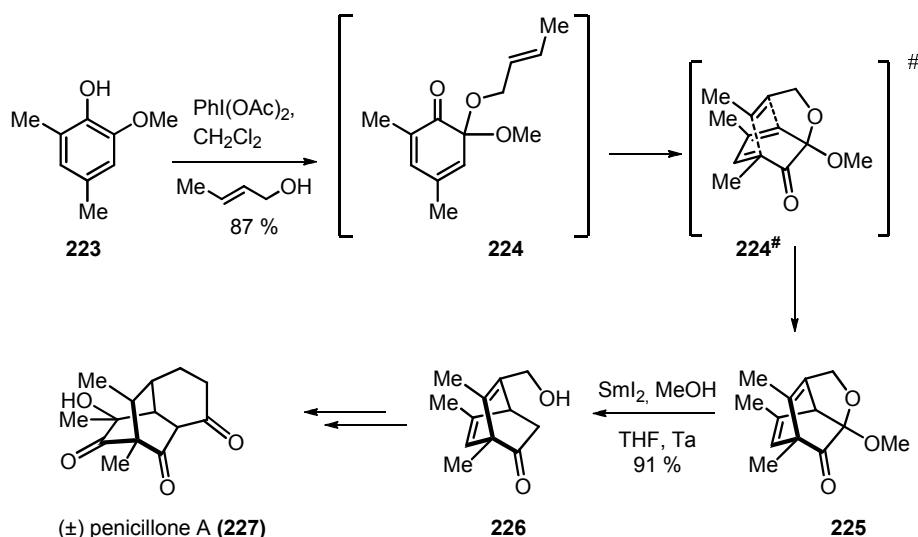


Schéma 73 : synthèse de la (±) pénicillone A

S. F. Kirsh et son équipe se sont intéressés aux réactions d'oxydation induite par IBX. Ils se sont notamment intéressés à la désaromatisation hydroxylante des phénols.⁹⁷ En 2002, T. R. R. Pettus et son équipe ont montré pour la première fois par spectroscopie RMN que le réactif IBX peut transformer les phénols en *ortho*-quinones de manière régiosélective.⁹⁸ Cependant, leur stabilité étant très limitée l'*ortho*-quinone **229** doit être hydrogénée puis acétylée pour donner un dihydro-catéchol **230** isolable à la fin de la synthèse (Schéma 74). Cet exemple montre que IBX est un réactif à la fois hydroxylant et oxydant.

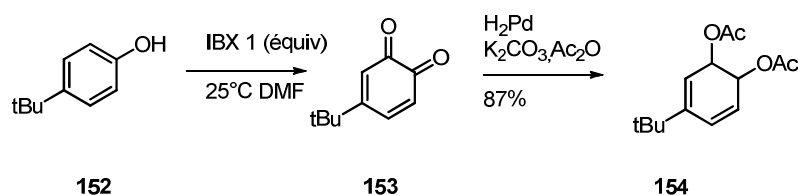


Schéma 74 : hydroxylation et oxydation par IBX

Cette même équipe a étudié le mécanisme de désaromatisation oxygénante *ortho*-sélective *via* IBX.⁹⁹ En effet, un phénol peut réagir avec IBX (par une première étape d'échange de ligand avec élimination d'eau) pour donner un iodure de phényloxyle de type A. Ces espèces peuvent subir des réarrangements similaires à des réarrangements 2,3 sigmatropiques en

⁹⁷ Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1524–1552.

⁹⁸ Magdziak, D.; Rodriguez, A. A.; Van De Water, R. W.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 285–288.

⁹⁹ Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2903–2906.

formant régiosélectivement une seule liaison carbone/oxygène sur un des carbones en position *ortho* du groupement phényloxy, avec une réduction à deux électrons concomitante de l'atome iodure (V) aboutissant à un λ^3 -iodanyle de type **B**. Ces espèces peuvent évoluer différemment en fonction du substituant du phénol de départ. Par exemple, si la position *ortho* ne porte pas de substituants (R=H, 75 cas 1) on peut penser que **B1** va d'abord se réaromatiser par prototropie avant une élimination de la partie λ^3 iodanyle conduisant à la génération d'une *ortho*-quinone **C**. Si un substituant alkyle occupe la position *ortho* qui a été hydroxylée (R=Me, Schéma 74, cas 2) la partie λ^3 -iodanyle de **B2** peut être lentement libérée par hydrolyse pour l'acide 2-iodobenzoïque (IBA) et l'*ortho*-quinol **D**. Cette réaction correspond à une désaromatisation oxydante de phénol (HDP) qui est différente si le groupement en *ortho* est un groupement alkoxyle (R = OMe, Schéma 74, cas 3) dans ce cas l'hémiacétal **E** obtenu à partir de **B3**, élimine une molécule de méthanol pour fournir l'*ortho*-quinone **C**. Cependant, cette transformation constitue un moyen de cliver la liaison *ortho*-phénolique méthylphényléther qui est une application importante dans la synthèse de produits naturels (Schéma 74).

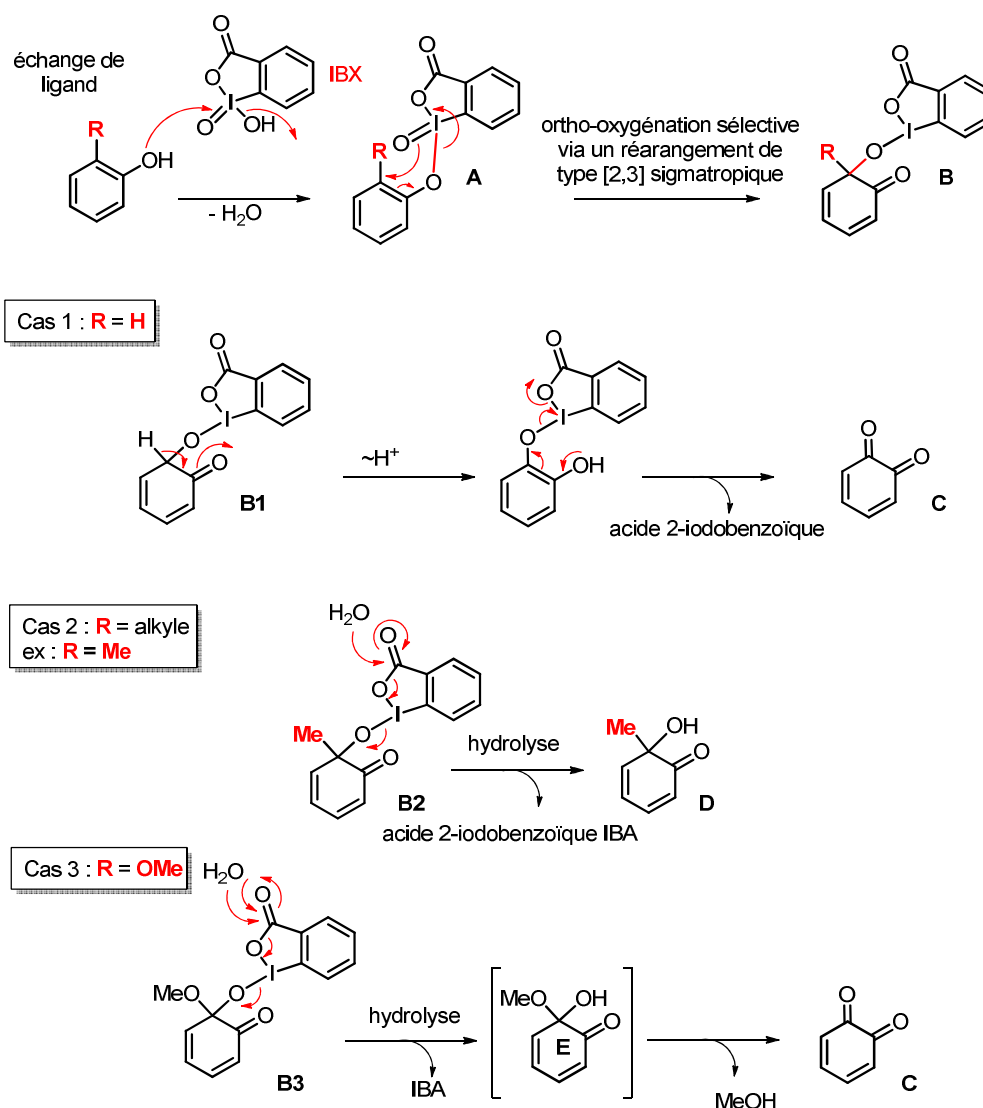


Schéma 75 : préparation d'*ortho*-quinones par IBX

Nous avons pu voir avec cette étude bibliographique que de nombreux travaux ont permis de développer diverses méthodes chimiques afin de réaliser des réactions de désaromatisations sur des phénols notamment les *ortho*-phénols. En nous inspirant de la littérature, nous développerons donc dans la section suivante nos essais d'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque correspondant à la plateforme aromatique de la bipléiophylline qui nous intéresse.

IV.3 Travail personnel

Pour synthétiser la bipléiophylline, il est nécessaire d'étudier le mode d'ancrage complexe de la pléiocarpamine (**2**) sur sa plateforme aromatique **3** (Schéma 76). Cette réaction originale et très complexe intervenant en toute fin de la biosynthèse et de notre stratégie de synthèse biomimétique, il était nécessaire de réaliser une étude méthodologique en parallèle de la synthèse totale de la pléiocarpamine. Dans un cas idéal, il aurait été souhaitable de travailler sur un échantillon de pléiocarpamine obtenue par extraction ; cette dernière n'étant pas disponible, un modèle simple conservant une partie du squelette carboné a été construit. Dans cette section consacrée aux travaux personnels, l'étude de l'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque ainsi que la construction et l'utilisation d'un modèle d'étude seront présentées.

IV.3.1 Étude du modèle d'ancrage d'une unité indolique sur une plateforme aromatique oxydée

Pour former la bipléiophylline à partir de la pléiocarpamine, il est nécessaire de développer une méthode d'oxydation afin de réaliser les deux ancrages séquentiels de la pléiocarpamine par addition 1,4 puis addition 1,6. Le modèle **231** (Schéma 76) choisi pour l'étude de la réaction d'assemblage, peut être considéré comme une simplification de la pléiocarpamine (**2**).

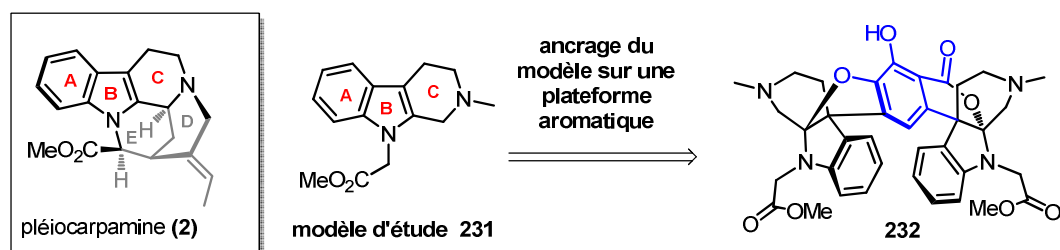


Schéma 76: choix du modèle d'étude

Il présente un squelette tétrahydro-β-carboline mimant les cycles A, B et C de la pléiocarpamine dont le noyau indole nécessaire à l'ancrage à la plateforme aromatique. Cette tétrahydro-β-carboline **231** est également alkylée sur l'azote indolique par une chaîne acétate de méthyle et par un méthyle sur l'azote non indolique mimant ainsi l'environnement électronique de la pléiocarpamine. Toutefois dans ce modèle simplifié, les contraintes

géométriques ne sont pas les mêmes. Comme nous l'avons déjà indiqué précédemment, la structure concave de la pléiocarpamine induit de fortes contraintes géométriques sur l'indole, exaltant son caractère énamine par rapport à un indole classique. En effet, comme décrit dans la partie bibliographique (section I.2.2.3), la pléiocarpamine est fréquemment co-isolée avec des adduits issus d'additions nucléophiles sur d'autres unités indoliques ou non-indoliques.

IV.3.2 Construction du modèle d'étude

La synthèse du modèle d'étude a pu être très facilement réalisée en seulement trois étapes (Schéma 77). Le composé **233** étant commercial, il a servi de point de départ pour cette séquence. L'azote non indolique a ensuite été méthylé en deux étapes : premièrement par la formation d'un carbamate avec le chloroformate de méthyle en conditions biphasiques.

Ensuite, par la réduction du carbamate en méthyle par le Dibal-H dans le THF avec un rendement global de 65 % en deux étapes.

Enfin, la synthèse du modèle s'est achevée par l'alkylation de l'azote indolique par le bromoacétate de méthyle dans l'acétonitrile en présence d'hydruure de sodium avec un rendement de 99 %, soit 35 % sur l'ensemble de la séquence.

L'excellent rendement de cette étape est à noter, au cours du travail de synthèse totale cette réaction s'est montrée nettement difficile à réaliser sur d'autres substrats. En effet nous avons pu vérifier que cette étape pouvant *a priori* paraître simple est fortement substrat dépendante comme déjà observé dans nos travaux.

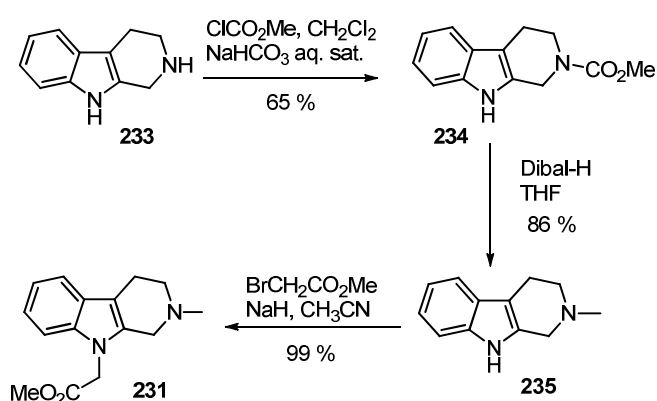


Schéma 77 : construction du modèle d'étude

IV.3.3 Étude de l'oxydation de la plateforme aromatique par voie chimique

Afin de réaliser l'ancrage d'une unité indolique sur une plateforme aromatique oxydée de type *ortho*-quinone, une étude des conditions oxydantes qui s'est voulue exhaustive a été réalisée (Figure 21). Plusieurs classes d'oxydants ont été testées : les sels métalliques oxydants, les réactifs à l'iode hypervalent, les *para*-quinones (DDQ, *ortho*-chloranile) ainsi que les réactifs permettant d'oxyder un phénol en *ortho*-quinone (tyrosinase, sel de Fremy).

Au cours de ce travail, un criblage systématique de conditions opératoires décrites dans la littérature a été réalisé. Dans cette section, pour clarifier notre démarche méthodologique, des exemples représentatifs de conditions expérimentales seront présentés.

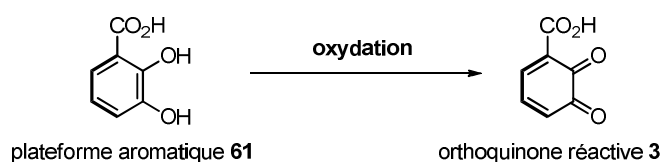


Figure 21 : oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque

La première catégorie de réactifs testés sont les sels métalliques oxydants tels le chlorure ferrique, l'oxyde d'argent ou l'oxyde de manganèse qui sont des réactifs courants pour former des *ortho*-quinones (Tableau 6). Ces réactifs ont déjà été utilisés dans de nombreuses synthèses mais dans notre cas aucune réaction n'a été observée. Au cours de ces essais, il a été tenté d'isoler l'*ortho*-quinone **3** mais également de la piéger en ajoutant le composé modèle **231** pour former *in situ* un adduit d'assemblage mais sans succès. Des conditions expérimentales faisant appel à des oxydants forts tels des sels de chrome ou le tétraacétate de plomb ont également été examinées sans succès (Tableau 6, entrées 8 et 9).

Entrée	oxydant	solvant	résultat
1	FeCl ₃ (3 éq.)	acétonitrile, t.a.	-
2	FeCl ₃ (3 éq.)	acétonitrile/H ₂ O, t.a.	-
3	FeCl ₃ (3 éq.)	acétonitrile/HCl 2 M, t.a.	-
4	FeCl ₃ (3 éq.)	dioxane/HCl/H ₂ O, 45°C	-
5	Ag ₂ O (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-
6	MnO ₂ (5 éq.)	benzène, t.a.	-
7	MnO ₂ (large excès)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-
8	PDC (1,5 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-
9	Pb(OAc) ₄ (2 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-

 Tableau 6 : essais d'oxydation du diphenol **61**, par des sels métalliques oxydants

En 2009, K.C. Nicolaou et son équipe ont publié la synthèse de la (+)-haplophytine.¹⁰⁰ Une des étapes clés implique une réaction de couplage entre une tétrahydro-β-carboline **236** et une *ortho*-quinone obtenue par oxydation du diphenol **237** par le PIFA (Schéma 78). La méthode employée par les auteurs est une oxydation de l'*ortho*-diphenol **237**. Le rendement modeste de 23 % est compensé par l'apport important de complexité structurale lors de cette étape (Schéma 78).

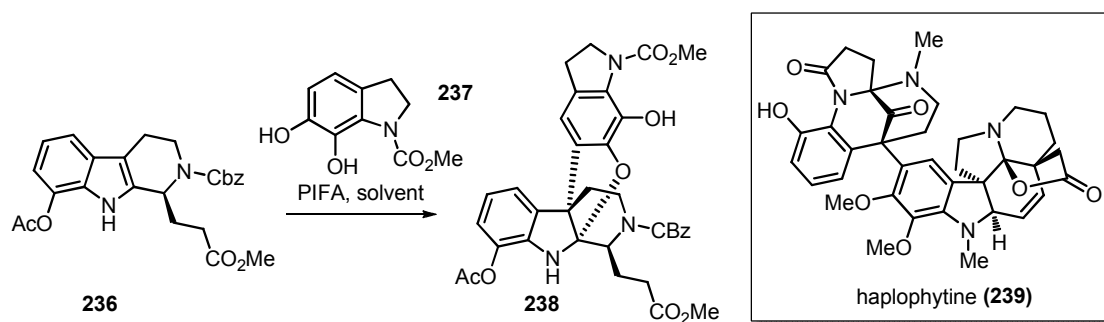
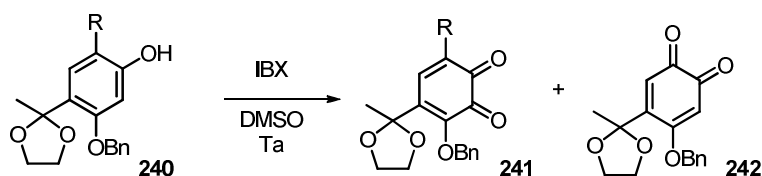


Schéma 78 : étape clé de la synthèse de l'haplophytine

De plus, en 2008 Kuboki *et al.* ont réalisé la synthèse de la cléomiscosine C dont une des étapes est la formation d'une *ortho*-quinone à partir d'un phénol.¹⁰¹ Lors de cette étude réalisée sur un phénol trisubstitué, ils ont démontré que la nature de ces substituants portés par le cycle aromatique influence la formation de l'*ortho*-quinone.

¹⁰⁰ Nicolaou, K. C.; Dalby, S. M.; Li, S.; Suzuki, T.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7616–7620.

¹⁰¹ Kuboki, A.; Maeda, C.; Arishige, T.; Kuyama, K.; Hamabata, M.; Ohira, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4516–4518.



entrée	R	Temps (h)	rdt 241 (%)	rdt 242 (%)	ratio 241/242
1	TBS	3	59	29	2,0
2	TES	3	50	50	1,0
3	TIPS	3	52	10	5,2
4	Br	1	0	69	0
5	CHO	0,5	0	60	0

 Tableau 7 : effet des substituants sur l'oxydation de phénols d'après Kuboki *et al.*

Logiquement en s'inspirant de ces résultats, le periodate de sodium et des réactifs à l'iode hypervalent ont été testés (Tableau 8). Différentes conditions de températures et de solvants, mais tout comme avec les réactifs oxydants métalliques, aucune oxydation n'a été observée avec le periodate de sodium le PIFA et le PIDA (Tableau 8, entrées 1 à 6). Par contre avec l'IBX (Tableau 8, entrée 7), le diphenol de départ a été complètement consommé et l'analyse RMN a montré la présence de nombreux produits de dégradation prouvant qu'une oxydation s'est produite mais que l'*ortho*-quinone était instable.

À ce stade, une hypothèse a été émise : la présence de la fonction acide carboxylique notamment le proton labile influence le processus d'oxydation et rend instable le produit d'oxydation. Ainsi, pour vérifier cette hypothèse, des tentatives d'oxydations ont été réalisées sur des *ortho*-diphenol portant d'autres substituants carbonylés.

entrée	oxydant	solvant	résultat
1	NaIO ₄ (1,2 éq)	CH ₂ Cl ₂ , t.a.	-
2	NaIO ₄ (1,4 éq)	CH ₂ Cl ₂ / H ₂ O, t.a.	-
3	NaIO ₃ (1,2 éq)	éthanol, 35°C	-
4	KIO ₃ (1,2 éq)	éthanol, 35°C	-
5	PIFA (4 éq)	acétonitrile	-
6	PIDA (2,5 éq)	CH ₃ Cl, t.a.	-
7	IBX (1,2 éq)	DMSO, t.a.	dégradation

 Tableau 8 : essais d'oxydation du diphenol **61**, par des réactifs à l'iode hypervalent

Trois autres *ortho*-diphénols carbonylés (Schéma 79) ont été sélectionnés comme nouveaux substrats d'oxydation : un carboxylate de sodium **243**, un ester **244** et un aldéhyde **245**. Les conditions opératoires d'oxydations par l'IBX, le PIDA et le PIFA ont été testées de nouveau sur ces trois substrats mais sans succès. La présence du proton acide porté par le carboxylate n'est donc peut-être pas à l'origine des difficultés rencontrées. La présence d'une fonction carbonyle qui stabiliserait la forme réduite phénol défavorisant ainsi son oxydation peut alors être avancée.

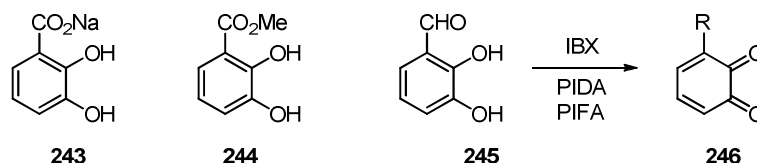


Schéma 79 : essais d'oxydation d'*ortho*-diphénols carbonylés

Une approche restait encore à être explorée, l'oxydation directe de l'acide salicylique en *ortho*-quinone (Schéma 80, Tableau 9). L'utilisation du sel de Frémy ($\text{NO}(\text{SO}_3\text{Na})_2$) ou d'une tyrosinase¹⁰² sont des méthodes de choix pour oxyder les phénols simples en *ortho*-quinones. Le sel de Frémy porte une charge radicalaire persistante et stable en solution capable d'oxyder par un processus radicalaire des phénols en *ortho*- ou *para*-diphénols suivi d'une seconde oxydation conduisant à la quinone correspondante. Le sel de Frémy peut être considéré comme un réactif biomimétique de la tyrosinase.

Les tyrosinases de type monophénol-oxygénase induisent l'oxydation (en présence d'oxygène ou non) d'un phénol en *ortho*-phénol suivie d'une oxydation en *ortho*-quinone. C'est cette dernière classe de tyrosinase que nous avons utilisée au cours de cette étude. Ces deux méthodes ont été appliquées d'une part à l'acide salicylique et d'autre part à l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque **61** sans résultat (Tableau 9).

¹⁰² Wriede, U.; Fernandez, M.; West, K. F.; Harcour, D.; Moore, H. W. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4485–4489.

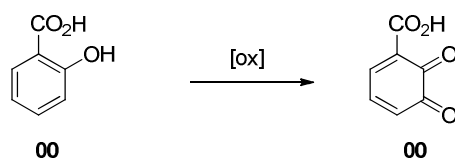


Schéma 80 : oxygénation et oxydation de l'acide salicylique

entrée	oxydant	solvant	résultat
1	tyrosinase/O ₂ (3620 U /mg)	tampon pH 6,8/MeCN, 35°C, 16 h	-
2	sel de Frémy (2 éd)	Na ₂ HPO ₄ (1/6M)/H ₂ O (1:2,6)	-

Tableau 9 : Oxydation directe de l'acide salicylique

Les derniers réactifs testés au cours de cette étude exhaustive de conditions oxydantes sont les réactifs oxydants quinoniques (DDQ⁷⁹ et *ortho*-chloranile¹⁰³). Ces réactifs se sont donc montrés inopérants sur l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque **61**.

IV.3.4 Etude de l'oxydation de la plateforme aromatique par voie électrochimique

Lors de nos essais précédents, les nombreuses conditions d'oxydations chimiques ne nous ont pas permis d'obtenir l'*ortho*-quinone désirée. L'électrochimie s'est donc avérée être une technique de choix afin de suivre le processus d'oxydation, de déterminer le potentiel oxydo-réducteur du couple diphenol quinone et d'effectuer des essais d'assemblage.

Cette étude a été réalisée en collaboration avec le laboratoire de Chimie et Électrochimie Bioorganique de l'université Paris-Descartes. Le début de cette étude a consisté à tester des conditions réactionnelles permettant l'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque **61** en faisant un suivi par voltammétrie cyclique.

Sur le voltammogramme ci-contre (Figure 22) sont représentés en abscisses le potentiel d'oxydoréduction (en Volt) et en ordonnées le courant (en Ampère) de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque **61** à l'interface de l'électrode. La réaction d'oxydation a été réalisée dans le méthanol.



Figure 22 : voltammogramme de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque réalisé dans le méthanol

¹⁰³ Miller, L. A.; Marsini, M. A.; Pettus, T. R. R. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1955–1958.

La figure montre un pic d'oxydation $E_{ox} = 0,85$ V mais on n'observe pas de pic de réduction. Ces observations permettent d'affirmer qu'il y a bien oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque **61** mais le processus de réduction ne se fait pas. L'hypothèse la plus probable est que les *ortho*-quinones générées subissent des réactions de polymérisation/dégradation qui empêchent le retour à la forme phénolique.

La réaction d'oxydation a ensuite été réalisée en conditions acides (solution aqueuse HCl 0,2 M). Le voltammogramme obtenu est différent, en effet le potentiel d'oxydation apparaît à 0,7 V et surtout un pic de réduction apparaît à 0,32 V.

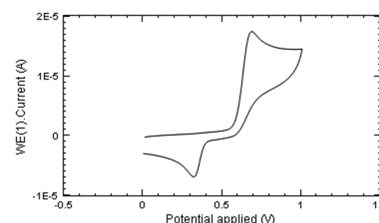


Figure 23 : voltammogramme de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque réalisé dans une solution 0,2 M HCl

Ce résultat capital pour nous montre que ce processus d'oxydation à deux électrons entre le diphenol et l'*ortho*-quinone est partiellement réversible. Ces conditions ont donc été utilisées par la suite pour des essais d'assemblages.

En utilisant la technique d'électrolyse,¹⁰⁴ plusieurs essais d'assemblages avec différents composés ont été réalisés. Les essais ont été réalisés dans différents solvants au potentiel d'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque **61** (0,7 V). Les composés testés sont représentés sur la Figure 24. Un intermédiaire **154** obtenu par hémisynthèse de l'ajmalicine, le modèle simplifié **231** et l'indole **199** ont été utilisés en tant que substrats indoliques. Malheureusement ces substrats ne présentent pas la géométrie convexe et donc le caractère énamine activée de la pléiocarpamine, aucune addition nucléophile sur la quinone n'a été observée. Ainsi, une énamine **250** très réactive a été employée pour piéger la quinone. Avec ce composé, seuls des produits de polymérisation de l'énamine en milieu acide ont été récupérés. Le dernier composé testé a été l'acide *para*-toluène sulfinique **249**. Aucune addition n'a été obtenue. Par contre, comme mentionné dans la section bibliographique (IV.2.2.3), Beiginejad *et al.* ont réussi très récemment à réaliser cet ancrage. Bien que nous n'ayons pas réussi à ancrer un composé indolique sur la quinone générée par électrochimie, ce résultat est crucial. Nous disposons d'une méthode efficace permettant de produire de manière douce la forme oxydée de la plateforme aromatique. Il faudra donc poursuivre les efforts de

¹⁰⁴ L'électrolyse est une méthode qui permet de réaliser des réactions chimiques grâce à une activation électrique. C'est le processus de conversion de l'énergie électrique en énergie chimique.

synthèse de la pléiocarpamine afin de l'ajouter à l'*ortho*-quinone générée par électrochimie.

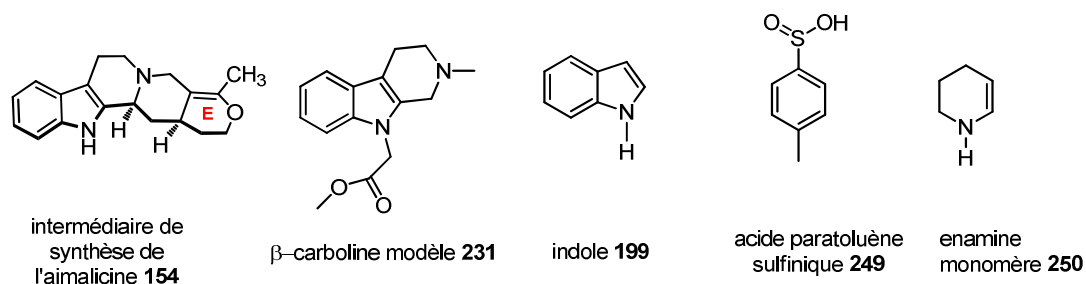


Figure 24 : composés testés afin de réaliser l'assemblage

IV.4 Conclusion et perspectives

Arrivé au terme de ce travail consacré à la bipléiophylline, plusieurs approches concernant la synthèse totale de la pléiocarpamine, monomère indolique de la bipléiophylline ont été explorées. D'autre part des données ont été recueillies concernant l'oxydation de sa plateforme aromatique. Au cours d'une première stratégie de synthèse totale (Figure 25 : bilan des stratégies de synthèse de la pléiocarpamine), les cycles A, B, C et D de la pléiocarpamine ont été formés par une séquence réactionnelle efficace. Par cette stratégie, il était initialement prévu d'alkyler l'azote indolique N-1 par une chaîne acétate de méthyle pour ensuite former la liaison C-15/C-16 par une addition de Michael intramoléculaire. Malheureusement, malgré de nombreux efforts, il n'a pas été possible de former la liaison N-1/C16 conduisant à une impasse de synthèse nécessitant d'explorer d'autres alternatives. Deux autres approches, soit par synthèse totale, soit par hémisynthèse ont été envisagées.

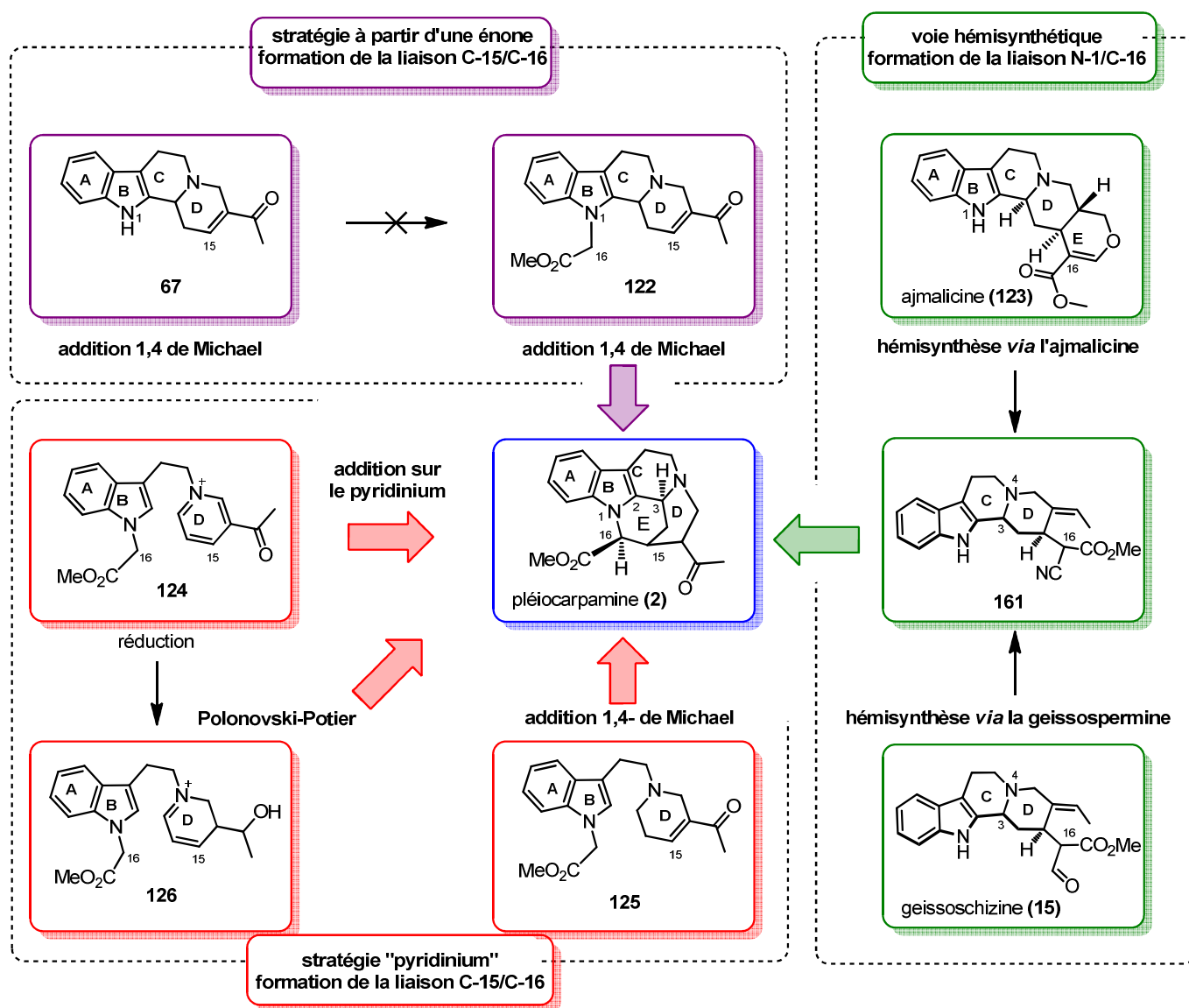


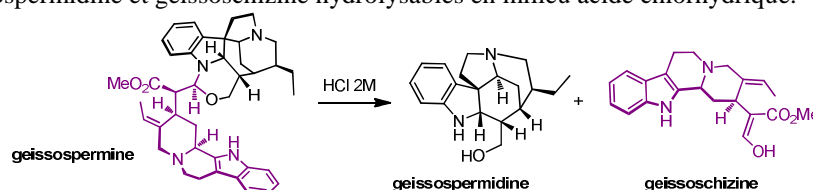
Figure 25 : bilan des stratégies de synthèse de la pléiocarpamine

Dans une seconde stratégie par synthèse totale (Figure 25), la formation de la liaison N-4/C-16 ayant posé un problème majeur lors de la précédente stratégie, elle a été introduite sur la structure en tout début de synthèse par alkylation du bromure de tryptophyle. Le cycle D, a quant à lui, été introduit par alkylation d'une pyridine. Ce pyridinium **124**, obtenu en seulement deux étapes est un intermédiaire hautement stratégique à plusieurs titres. Tout d'abord, cet intermédiaire de synthèse **124** possède déjà tous les carbones présents dans la pléiocarpamine et constitue en lui-même un substrat permettant de former la liaison C-15/C-16 en tant qu'étape clé. Lors d'une étude préliminaire d'addition intramoléculaire sur le cycle pyridinium seule une réaction de Pictet-Spengler a été observée. Le second avantage du composé clé **124**, est de pouvoir fournir en peu d'étapes deux composés **126** et **125** pouvant

servir à la formation de la liaison C-15/C-16. D'une part, par addition conjuguée intramoléculaire sur l'énone **125** et d'autre part, par addition conjuguée intramoléculaire sur un dihydropyridinium **126** issu d'une réaction de Polonovski-Potier modifiée. À ce jour, aucune addition conjuguée n'a été obtenue à partir de ces deux accepteurs de Michael. La « stratégie pyridinium » ayant été entreprise en toute fin de thèse, faute de temps, l'étude complète de formation de la liaison C-15/C-16 sur les trois substrats **124**, **125** et **126** est loin d'être achevée et l'étude de cette stratégie est poursuivie. La dernière voie hémisynthétique (Figure 25) permet de valoriser l'asymétrie d'un alcaloïde indolomonoterpénique : l'ajmalicine (**123**). Cet alcaloïde comporte tous les carbones et les centres asymétriques de la pléiocarpamine. Une déconstruction du cycle E de l'ajmalicine a été effectuée ainsi que l'étude de la formation de la fonction éthylidène. Toutefois, de mauvais rendements n'ont pas permis de produire des quantités suffisantes d'intermédiaires pour poursuivre l'hémisynthèse. Par contre d'autres méthodes de déconstruction du cycle E pourront permettre de former le composé **161**. D'un point de vue anecdotique, très récemment une dizaine de grammes de geissospermine¹⁰⁵ datés de 1958 ont été retrouvés au laboratoire. L'hydrolyse de ce *bis*-indole est connue pour fournir de la geissoschizine (**15**) comportant déjà la fonction éthylidène de la pléiocarpamine et permettrait d'accéder plus rapidement au même intermédiaire hémisynthétique **161**. Les travaux sont actuellement en cours.

Concernant l'oxydation de plateforme aromatique nécessaire à la formation de la bipléiophylline, après une étude intensive de l'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque par voie chimique, un résultat clé a été obtenu par voie électrochimique. Toutefois, jusqu'à présent, il n'a pas été possible d'ancrer d'unité indolique sur cette plateforme aromatique oxydée. Le caractère énamine exacerbé de la pléiocarpamine est essentiellement dû à sa géométrie convexe et sa synthèse totale se montre indispensable à la réussite d'un ancrage sur la plateforme aromatique.

¹⁰⁵ La geissospermine : alcaloïde majoritaire isolé des écorces de *Geissospermum laeve* est constitué de deux sous-unités geissospermidine et geissoschizine hydrolysables en milieu acide chlorhydrique.



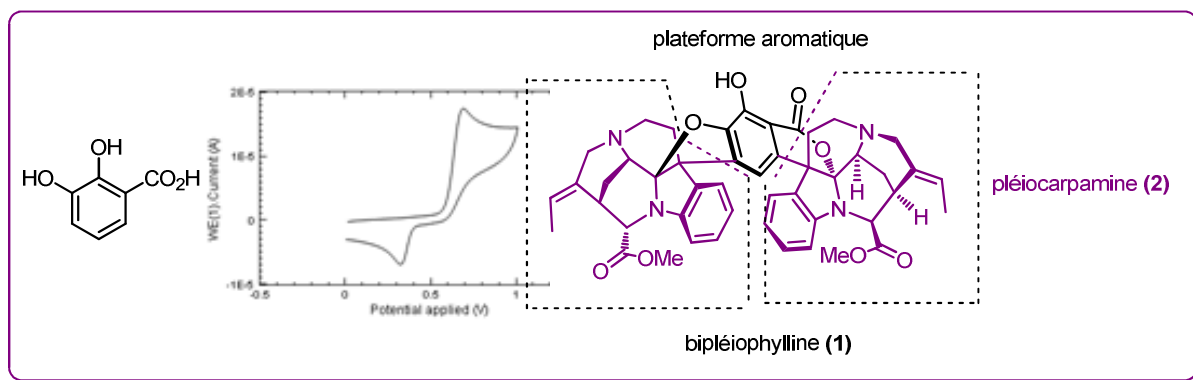


Figure 26 : bilan des oxydations de plateformes aromatiques

Bien que la synthèse totale de la bipléiophylline ne soit pas achevée, des résultats cruciaux ont été obtenus. La synthèse totale de composés indolomonoterpéniques est un exercice difficile d'un point de vue expérimental. La structure particulièrement complexe et étonnante de la bipléiophylline motive la poursuite de ce projet.

I. Introduction : généralités sur les éponges marines et leur intérêt pharmacochimique

L'exploitation de substances d'origine marine a permis la découverte de molécules de structures originales et biologiquement actives. L'étude de la biodiversité marine est cruciale en chimie des substances naturelles. En effet, l'océan recouvrant approximativement 70 % de la surface terrestre, la biodiversité présente y est très importante.

Chaque année près d'une centaine de nouvelles espèces marines sont décrites dans le monde. Leur diversité est le résultat de leur longue histoire évolutive, en comparaison avec la biodiversité terrestre. Les composés possédant une activité biologique ont beaucoup été extraits d'éponges marines.¹⁰⁶

Les éponges ou spongiaires (phylum Porifera) sont des invertébrés aquatiques que l'on trouve fixés sur des zones superficielles (un mètre de profondeur) jusqu'aux abysses (plusieurs milliers de mètres de profondeur) qui existent depuis 700-800 millions d'années. Elles peuvent vivre en eau douce tout comme en eau salée (98 % sont cependant marines). Le nombre d'espèces d'éponges connues est au total de 8264 dont : 667 Calcispongiae, 589 Hexactinellida, 84 Homoscleromorpha et 6922 Demospongiae.¹⁰⁷

Les éponges sont extrêmement attrayantes pour de nombreux chercheurs en raison de leur chimiodiversité élevée.¹⁰⁸ Elles possèdent également la capacité de coloniser des biotopes variés. L'importante variété des molécules peut s'expliquer par la présence, variable, de micro-organismes (bactéries, champignons et microalgues) que les éponges hébergent ou dont elles se nourrissent. Les éponges produisent également des composés chimiques de forte toxicité en émettant des toxines dans le but de créer une zone favorable à leur croissance et de repousser les autres espèces marines.¹⁰⁹

¹⁰⁶ Belarbi, E. H.; Contreras Gómez, A.; Chisti, Y.; Garcia Camacho, F.; Molina Grima, E. *Biotechnol. Adv.* **2003**, *21*, 585–598.

¹⁰⁷ (a) <http://www.marinespecies.org/porifera>. **31/12/2013**. (b) Cárdenas, P. ; Pérez, T. ; Boury-Esnault, N. *Adv. Mar. Biol.* **2012**, *61*, 79–209

¹⁰⁸ (a) Lee, Y.-J. ; Lee, D.-G. ; Rho, H. S. ; Krasokhin, V. B. ; Shin, H. J. ; Lee, J. S. ; Lee, H.-S. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 1400–1404. (b) Cheng, Z.-B.; Xiao, H.; Fan, C.-Q; Lu, Y.-N.; Zhang, G.; Yin, S. *Steroids* **2013**, *78*, 1353–1358.

¹⁰⁹ Perdicaris, S. ; Valavanidis, A. ; Vlachogianni, T. *Nat. Prod. Chem. Res.* **2013**, *1*, 1–8.

Les éponges marines fournissent des molécules actives contre différents types de maladies telles que le paludisme, les infections immunitaires et différents cancers.¹¹⁰ Ces vingt dernières années et ce jusqu'à fin 2012, plus de 15000 produits extraits d'éponges marines ont été isolés et testés pour leurs activités biologiques.

I.1 Chimie des molécules extraites d'éponges marines

L'exploitation des éponges marines (et des invertébrés marins d'une façon générale) n'est pas sans poser des difficultés. Ainsi, à titre d'illustration, une tonne de *Lissodendoryx* sp. contient environ 3,1 mg d'halichondrine B (**1**) (Figure 1).¹¹¹ Il avait fallu 600 kg de l'éponge *Halichondria okadai* pour extraire 12,5 mg de cette même substance lors de sa découverte. Tout comme ce fut le cas du paclitaxel isolé de l'If du pacifique, des problèmes évidents d'approvisionnement et de préservation des ressources naturelles se posent pour les molécules ayant un intérêt thérapeutique.¹¹²

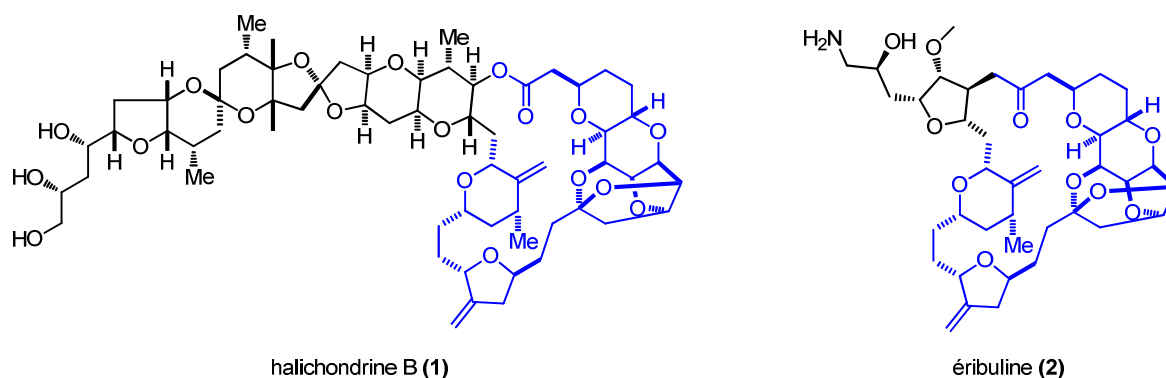


Figure 1 : structures de l'halichondrine B (**1**) et de l'éribuline (**2**)

Parmi les autres alternatives pour la production à grande échelle de substances naturelles marines d'intérêt, on peut citer l'aquaculture des organismes quand cela est possible et les stratégies classiques : hémisynthèse et synthèse totale. La production par biotechnologie sera probablement d'importance dans l'avenir.

¹¹⁰ (a) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 69–85. (b) Gordaliza, M. *Mar. Drugs* **2010**, 8, 2849–2870.

¹¹¹ Munro, M. H. G.; Blunt, J. W.; Dumdei, E. J. *J. Biotechnol.* **1999**, 70, 15–25.

¹¹² Liu X.; Ashforth E.; Ren B.; Song F.; Dai H.; Liu M.; Wang J.; Xie Q.; Zhang L. *J. Antibiot.* **2010**, 63, 415–422.

À titre d'illustration : la production industrielle de la trabectédine (**3**) (commercialisée sous le nom de yondelis®) se fait par hémisynthèse à partir de la cyanosafracine B elle-même produite par fermentation de certaines souches de *Pseudomonas fluorescens* (Figure 2).¹¹³

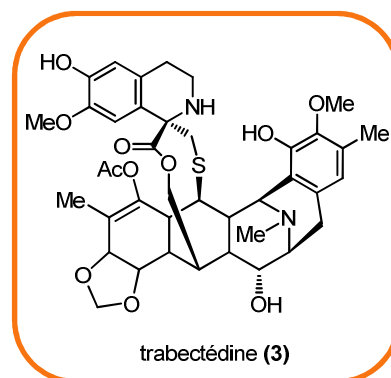


Figure 2 : structure de la trabectédine (**3**)

Une fois encore, la synthèse totale de substances naturelles trouvera tout son intérêt au-delà d'un exercice académique.

C'est d'ailleurs au cours de la synthèse totale de l'halichondrine B (**1**) qu'un fragment montrant des propriétés comparables à la substance naturelle a été sélectionné puis optimisé par les pharmacochimistes pour conduire à l'éribuline (**2**) récemment commercialisé comme anticancéreux (Halaven®).¹¹⁴

I.2 Exemples de substances naturelles extraites d'éponges

On dénombre plusieurs molécules extraites d'éponges marines en cours d'essais précliniques et cliniques.¹¹⁵ Ces essais concernent de nombreuses maladies telles que le cancer, le diabète, l'ulcère... Parmi ces composés nous avons sélectionné quelques exemples décrits ci-dessous (Figure 3).¹¹⁶

☞ L'hémiasterline (**4**) (E7974), un dérivé tripeptidique extrait de *Hemiassterella minor*, dont les études cliniques de phase I sur des patients souffrant de tumeurs solides avancées viennent également d'être terminées.¹¹⁷

☞ La cytarabine (**5**) Ara-C (Cytosar-U®), dérivé nucléosidique analogue de la spongouridine, a été extraite de l'éponge marine *Cryptotethya crypta*. C'est une molécule ayant obtenu une AMM et possédant des propriétés anti-tumorales.

¹¹³ (a) Cuevas, C. ; Francesch, A. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 322–337 ; (b) Cuevas, C.; Francesch, A.; Galmarini, C. M.; Aviles, P.; Munt, S. *Anticancer Agents from Natural Products* **2012**, 291–316, Taylor & Francis Group edition.

¹¹⁴ Morris ; Patrick G. *Anti-Cancer Drugs* **2010**, 21, 885–889.

¹¹⁵ <http://www.clinicaltrials.gov/> **01** / **2014**.

¹¹⁶ (a) Zhou, X ; Sun, J. ; Ma, W. ; Fang, W. ; Chen, Z. ; Yang, B. ; Liu, Y. *Pharm. Biol.* **2014**, 52, 187–190 ; (b) Kollar, P. ; Rajchard, J. ; Balounova, Z. ; Pazourek, J. *Pharm. Biol.* **2014**, 52, 237–242.

¹¹⁷ Mayer, A. M. ; Glaser, K. B. ; Cuevas, C. ; Jacobs, R.S. ; Kem, W. ; Petit, R. D. ; McIntosh, J.M. ; Newman D. J. ; Potts, B. C. ; Shuster, D. E. *Trends Pharmacol Sci.* **2010**, 31, 255–265.

↩ La vidarabine (**6**) (autre analogue de la spongouridine) développée par le laboratoire King Pharmaceuticals est un nucléoside extrait de *Thetya* sp., commercialisée sous le nom de Vira-A[®] pour le traitement topique des kératites causées par le virus de l'herpès. La Vidarabine, associée à l'Acyclovir et au foscarnet avait montré une activité contre le VIH-1. Aux États-Unis une étude de phase III de cette trithérapie s'est terminée en 2012.

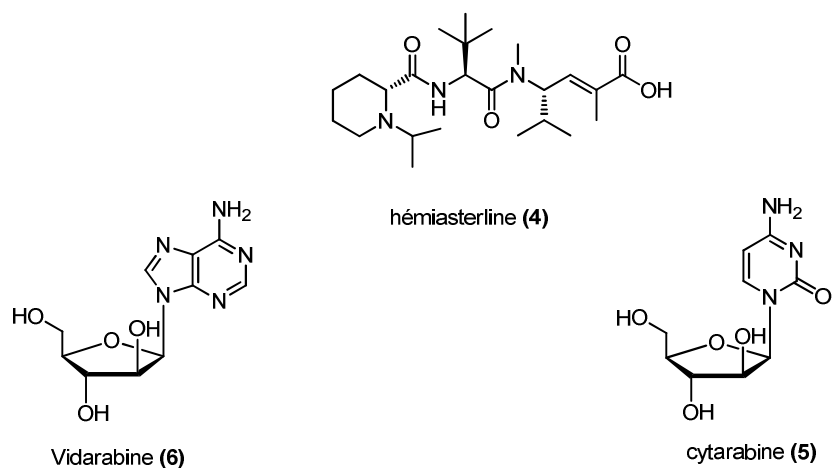


Figure 3 : molécules extraites d'éponges d'intérêt thérapeutique

II. Présentation des alcaloïdes « de type manzamine » et de l'haliclonine A

II.1 La structure de l'haliclonine A

L'haliclonine A (**7**) est un composé macrocyclique cytotoxique isolé en 2009 d'une éponge marine du genre *Haliclona* (ordre des Haploscleridae), récoltée dans les eaux coréennes.¹¹⁸ L'isolement de ce composé a été réalisé par l'équipe de J. Shin à la suite d'un criblage biologique. Ce travail avait permis de mettre en évidence une cytotoxicité modérée ainsi qu'une activité antimicrobienne de cette molécule. Du fait de sa récente découverte, et de sa structure très complexe, à ce jour aucune synthèse totale de l'haliclonine A n'a été reportée dans la littérature.

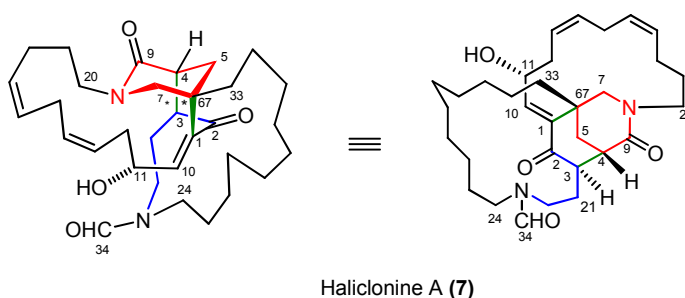


Figure 4 : structure de l'haliclonine A (**7**)

L'haliclonine A est un alcaloïde qui est composée d'un diamide macrocyclique polyfonctionnel à 32 carbones (Figure 4). Le composé possède également des groupements fonctionnels de types cétone et alcool. La structure remarquable de ce composé a pu être déterminée en combinant les études de spectrométrie de masse haute résolution avec la RMN à une et deux dimensions. Les expériences NOESY ont contribué à la détermination de la stéréochimie des carbones.

Il existe très peu de travaux décrivant l'accès à l'haliclonine A par synthèse chimique. Seule une équipe a très récemment proposé des approches de synthèse de l'haliclonine A que nous décrirons dans un autre volet de ce chapitre.

¹¹⁸ Jang, K. H.; Kang, G. W.; Jeon, J.; Lim, C.; Lee, H.-S.; Sim, C. J.; Oh, K.-B.; Shin, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1713–1716.

II.2 Hypothèse de biogenèse de l'haliclonine A

L'haliclonine A (**7**) est un alcaloïde macrocyclique appartenant à une nouvelle classe. Sa découverte est récente et de ce fait nous disposons de très peu de données relatives à la biogenèse de cette molécule. L'équipe de Shin à l'origine de la découverte de l'haliclonine A (**7**) est également la première et la seule à proposer une hypothèse de biogenèse. D'après les auteurs, l'haliclonine A (**7**) proviendrait de dérivés dimères de 3-alkylpyridines très répandus dans les éponges du genre *Haliclona*. L'haliclonine A (**7**), comme la saraïne A (**8**) seraient issues de la condensation de quatre molécules, un dialdéhyde **9** à quatorze carbones, un autre dialdéhyde **10** à douze carbones, deux molécules réactives en C₃ de type acroléine **11** et deux molécules d'ammoniac. Ces hypothèses de biosynthèse sont très parcellaires et très peu développées par les auteurs laissant beaucoup de zones d'ombre, notamment en termes de mécanismes d'assemblage (Schéma 1).

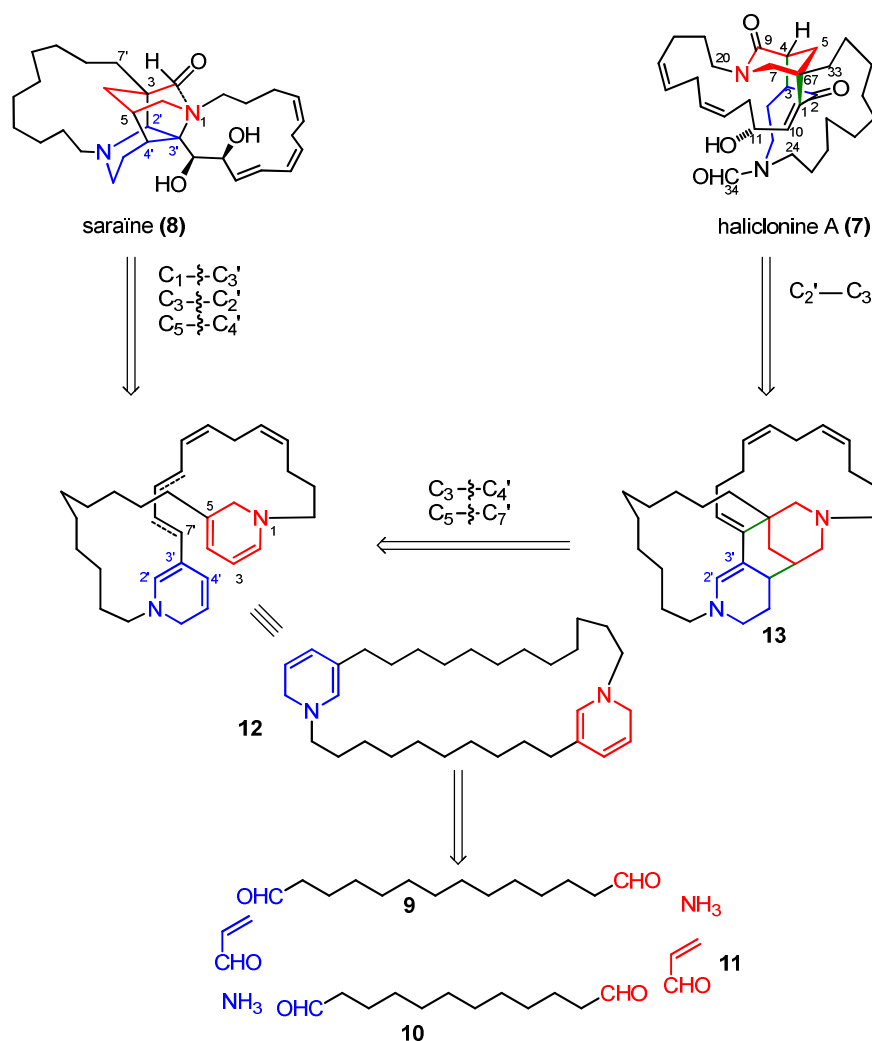


Schéma 1 : hypothèse de biogenèse de l'haliclonine A selon Shin J. *et al.*

Selon cette hypothèse, la condensation de ces quatre molécules de base conduirait à la formation d'une diamine macrocyclique **12**. Ce dérivé macrocyclique pourrait être un intermédiaire commun de la saraïne (**8**) et de l'haliclونine A (**7**). La saraïne (**8**) pourrait être formée par des réactions intramoléculaires entre les positions C₁-C_{3'}, C₃-C_{2'} et C₅-C_{4'} de ce macrocycle. D'autre part, les réactions entre les positions C₃-C_{4'} et C₅-C_{7'} de ce même dérivé macrocyclique conduiraient à la formation d'un composé possédant un cœur tricyclique azoté complexe. Cet intermédiaire tricyclique conduirait à la formation de l'haliclونine A à la suite d'une réaction d'hydrolyse oxydante de la liaison C_{2'}-C_{3'}.

Les évaluations biologiques préliminaires effectuées sur l'haliclونine A (**7**) avaient montré une cytotoxicité contre les cellules leucémiques K562 avec une CI₅₀ de 15,9 µg/mL. Contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, la molécule a montré une activité modérée avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) de 25,0, 6,25, 12,5, 12,5 et > 100 µg/mL respectivement contre les souches de *Staphylococcus aureus* ATCC 6538p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus luteus* IFO 12708, *Proteus vulgaris* ATCC 3851 et *Escherichia coli* ATCC 25922.

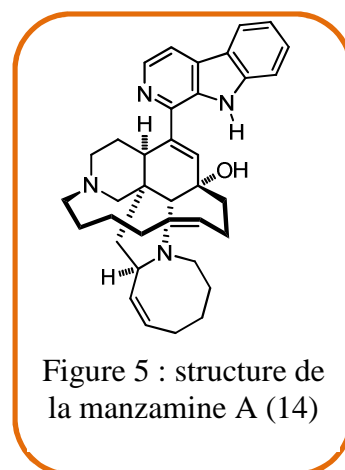
II.3 Similitudes entre l'haliclونine A et les molécules de la famille des manzamines

II.3.1 Les alcaloïdes de la famille des manzamines

Depuis les années 1980, de nombreux métabolites secondaires ont été isolés d'éponges marines de l'ordre des Haploscleridae et des Dictyoceratidae. Ces éponges sont par exemple une source d'alcaloïdes dérivés des 3-alkylpyridines ou 3-alkylpipéridines.¹¹⁹ Ces alcaloïdes appartiennent à différentes familles dont la plus étudiée est la grande famille dite des « manzamines ». Cette famille dont le nom a été inspiré par le premier exemple isolé, la manzamine A (**14**), a été la cible de nombreux travaux de synthèse.

¹¹⁹ (a) « Biomimetic synthesis of manzamine alkaloids ». R. Duval et E. Poupon, **2011**, dans Biomimetic Organic Synthesis (Eds E. Poupon, B. Nay) Wiley-VCH, Weinheim ; (b) « Manzamine alkaloids ». J. Peng, K. V. Rao, Y.-M. Choo et M. T. Hamann, **2007**, dans Modern alkaloids, Structure, Isolation, Synthesis and Biology (Eds E. Fattorusso, O. Tagliatella-Scafati) Wiley-VCH, Weinheim, pp 189–232 ; (c) Becking, L. E. ; Nakao, Y. ; De Voogd, N. J. ; Van Soest, R. W. M. ; Fusetani, N. ; Matsunaga, S. « Porifera Research: Biodiversity, Innovation and Sustainability » **2007**, Série Livros 28. Museu Nacional, Rio de Janeiro, pp 173–178.

C'est en 1986 que la manzamine A (**14**) a été isolée d'éponges du genre *Haliclona* par Higa près d'Okinawa au Japon (Figure 5).¹²⁰ La manzamine A (**14**) est active *in vitro* sur *Staphylococcus aureus* (CI₅₀ 0,5 µg/mL), *Cryptococcus neoformans* (CI₅₀ 3,0 µg/mL), *Mycobacterium intracellulare* (CI₅₀ 0,35 µg/mL), *Mycobacterium tuberculosis* (CMI 1,5 µg/mL), *Leishmania donovani* (CI₅₀ 0,9 µg/mL), *Plasmodium falciparum* (CI₅₀ 4,2 µg/mL) et sur le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) (CE₅₀ 4,2 µM).¹²¹ Plus récemment le mécanisme d'action de la manzamine A (**14**) envers les cellules pancréatiques cancéreuses a été décrit.¹²²



Plusieurs stratégies de synthèse ont ainsi été proposées puis réalisées à partir d'hypothèses de biogenèse développées par Baldwin et Whitehead en 1992 et l'équipe de Marazano à partir de 1998. La famille des manzamines est une famille hétérogène qui regroupe plus d'une centaine d'alkaloïdes englobant des alcaloïdes simples ou beaucoup plus complexes.

❖ Alcaloïdes simples :

Ces alcaloïdes regroupent des monomères linéaires comme les théonelladines A–D¹²³, des dimères et oligomères de sels de 3-alkylpyridinium, les cyclostelletamines¹²⁴ et des polymères comme les halitoxines¹²⁵ (Figure 6). Ces alcaloïdes simples constituent les précurseurs de structures plus élaborées polycycliques *via* des repliements complexes.

¹²⁰ Sakai R.; Higa, T. ; Jefford, C. W. ; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6404–6405.

¹²¹ Turk, T. ; Frangež, R. ; Sepčić, K. *Mar. Drugs*, **2007**, 5, 157–167.

¹²² Kallifatidis, G. ; Hoepfner, D. ; Jaeg, T. ; Guzmán, E. A. ; Wright, A. E. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 3500–3516.

¹²³ Kobayashi, J. ; Murayama, T. ; Ohizumi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4833–4836.

¹²⁴ Fusetani, N. ; Asai, N. ; Matsunaga, S. ; Honda K. ; Yasumuro, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3967–3970.

¹²⁵ Schmitz, F. J. ; Hollenbeak, K. H. ; Campbell, D. C. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3916–3922.

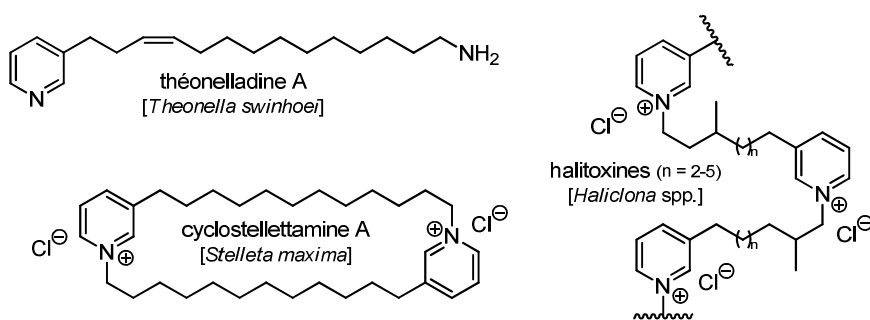


Figure 6 : exemples d'alcaloïdes simples

❖ Structures polycycliques complexes :

Dans cette même famille, les alcaloïdes peuvent également posséder des structures plus élaborées et très complexes. On peut citer : la manzamine A, la saraïne A¹²⁶, la kéramaphidine B¹²⁷, la madangamine C¹²⁸, la nakadomarine A¹²⁹, l'halicyclamine A¹³⁰, la misénine¹³¹, l'upénamide A¹³² et la manadomanzamine A¹³³ (Figure 7).

¹²⁶ Cimino, G. ; Matia, C. A. ; Mazzarella, L. ; Puliti, R. ; Scognamiglio, G. ; Trivellone, E. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 3863–3872.

¹²⁷ Kobayashi, J. ; Tsuda, M. ; Kawasaki, N. ; Matsumoto, K. ; Adachi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4383–4386.

¹²⁸ Amat, M. ; Pérez, M. ; Proto, S. ; Gatti, T. ; Bosch, J. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 9438–9441.

¹²⁹ Kobayashi, J. ; Watanabe, D. ; Kawasaki, N. ; Tsuda, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 9236–9239.

¹³⁰ Jaspars, M. ; Pasupathy, V. ; Crews, P. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3253–3255.

¹³¹ Guo, Y. ; Trivellone, E. ; Scognamiglio, G. ; Cimino, G. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 541–550.

¹³² Jiménez, J. I. ; Goetz, G. ; Mau, C. M. S. ; Yoshida, W. Y. ; Scheuer, P. J. ; Williamson, R. T. ; Kelly, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8465–8469.

¹³³ Peng, J. ; Hu, J.-F. ; Kazi, A. B. ; Li, Z. ; Avery, M. ; Peraud, O. ; Hill, R. T. ; Franzblau, S. G. ; Zhang, F. ; Schinazi, R. F. ; Wirtz, S. S. ; Tharnish, P. ; Kelly, M. ; Wahyuono, S. ; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13382–13386.

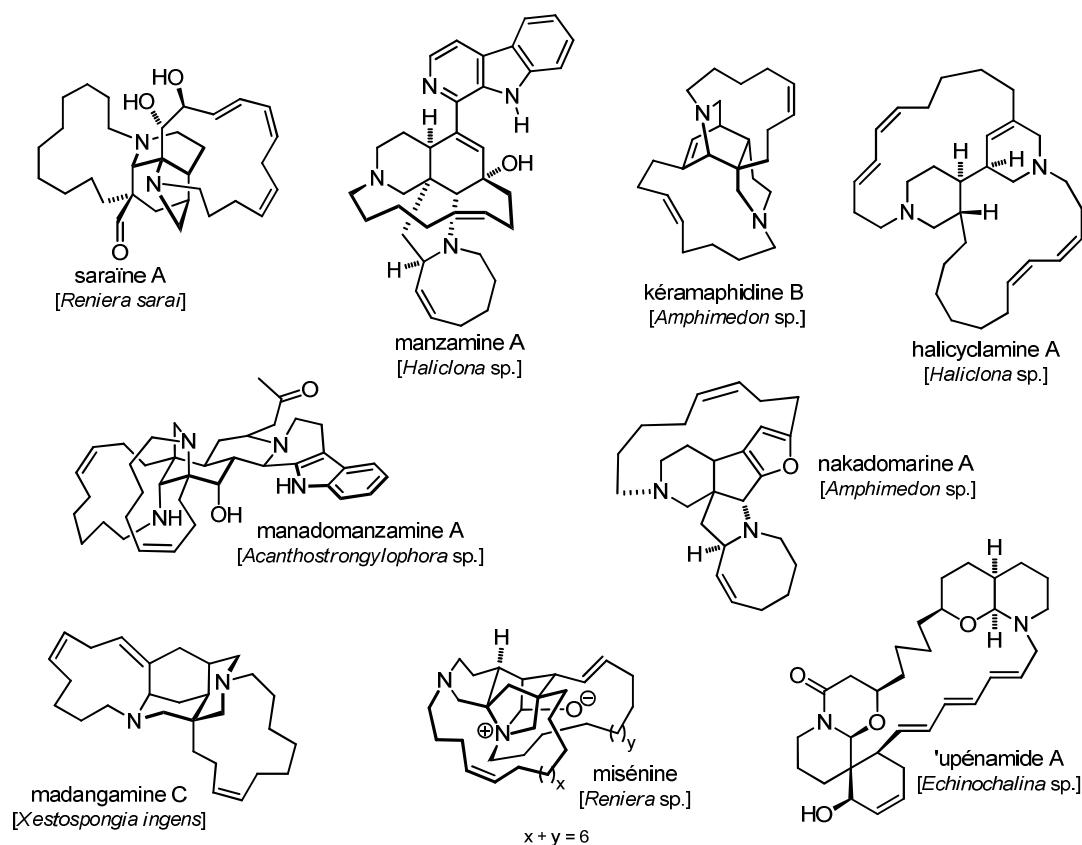


Figure 7 : exemples d'alcaloïdes diamines tertiaires extraits d'éponges marines

Ces alcaloïdes semblent éloignés structurellement les uns des autres mais en réalité ils ont pour la plupart d'entre eux deux éléments structuraux en commun : deux atomes d'azotes et des longues chaînes carbonées qui les relient. Ces similitudes entre les différents alcaloïdes de cette famille ont permis d'émettre des hypothèses de biogenèse de cette famille d'alcaloïdes.

II.3.2 Les principales hypothèses de biosynthèse

Depuis la découverte de la manzamine A (**14**), de nombreuses substances naturelles de la même famille ont été étudiées. La frise suivante retrace près de 25 ans de découvertes autour de ces alcaloïdes et d'efforts en vue de réaliser leur synthèse totale (figure 8).

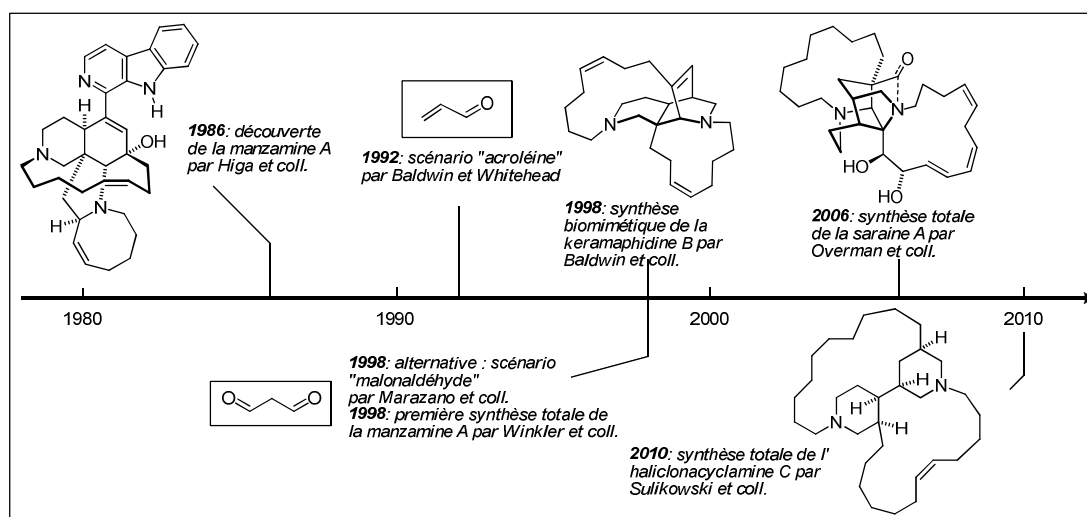


Figure 8 : dates importantes de la « chimie des manzamines »

II.3.2.1 « Modèle de Baldwin et Whitehead »

Les hypothèses de biogenèse :

La première hypothèse de biogenèse des manzamines a été proposée par Baldwin et Whitehead en 1992.¹³⁴ Les auteurs ont tout d'abord décomposé la structure de la manzamine C¹³⁵ (**15**), un des composés les plus simples de cette famille d'alcaloïdes isolé par Sakai en 1987. Selon J. E. Baldwin, la manzamine C serait le résultat de la condensation des quatre molécules : le tryptophane (**16**), l'acroléine (**11**), un dialdéhyde insaturé à dix carbones **17** et une molécule d'ammoniac (Schéma 2).

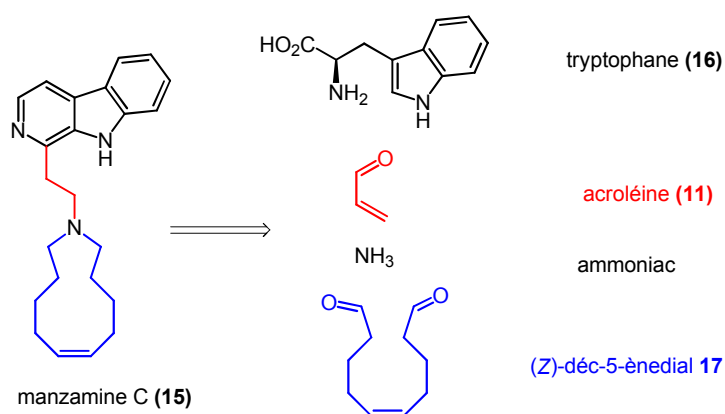


Schéma 2 : hypothèses de biogenèse de la manzamine C (**15**)

¹³⁴ Baldwin, J. E. ; Whitehead, R. C., *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2059–2062.

¹³⁵ Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5493–5496.

Avec le même raisonnement, J. E. Baldwin propose également la voie de biosynthèse de la manzamine A, alcaloïde beaucoup plus complexe.¹³⁶

En effet, en 1992 Baldwin et Whitehead proposèrent une hypothèse unifiée de biogenèse de tous les alcaloïdes de la famille des manzamines avec comme éléments de base : une unité en C₃, l'acroléine, des dialdéhydes à longues chaînes et de l'ammoniac comme donneur d'azote (l'acroléine (**11**) et le dialdéhyde à longue chaîne **17** pouvant provenir du catabolisme des acides gras, Schéma 3).

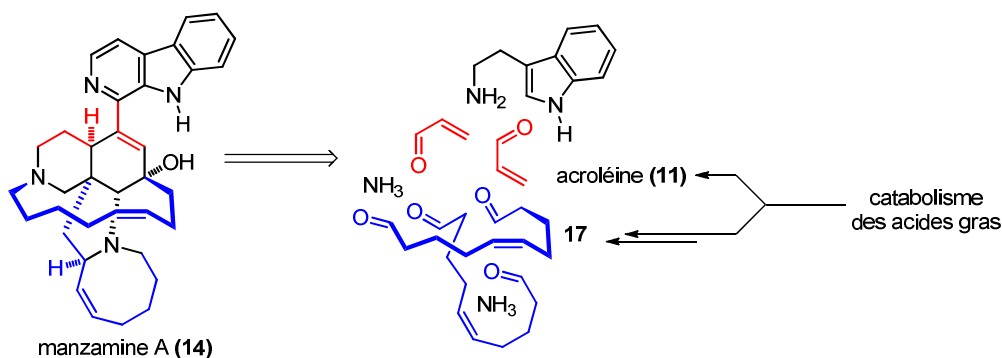


Schéma 3 : « rétrobiosynthèse » de la manzamine A selon Baldwin

Les hypothèses de biogenèse de Baldwin et Whitehead reposent essentiellement sur la chimie des sels de dihydropyridinium, formés à partir des trois éléments de base (acroléine (**11**), dialdéhyde à longue chaîne et ammoniac, Schéma 4).

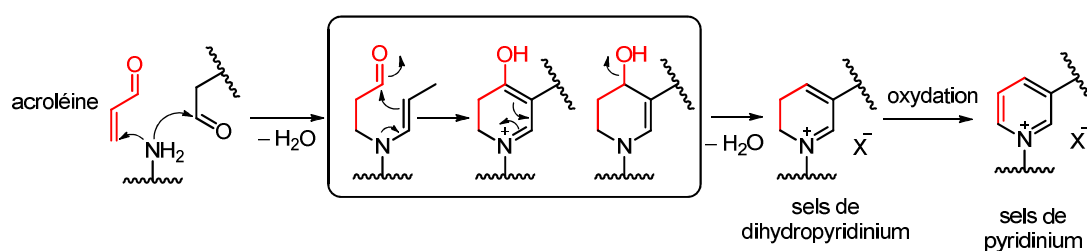


Schéma 4 : formation de sels de pyridinium selon Baldwin.

¹³⁶ Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2271–2290.

La condensation des deux chaînes amino-aldéhyde **18** avec l'acroléine (**11**) permet la formation d'un *bis*-dihydropyridinium macrocyclique **19**. Ce dernier peut ainsi donner accès aux sels de 3-alkylpyridinium par des réactions d'oxydo-réduction ou à un intermédiaire pentacyclique **20** par réaction de Diels-Alder intramoléculaire. Un équilibre redox conduirait à un nouvel iminium **21** qui, après hydrolyse, libère l'intermédiaire **22**, précurseur de l'ircinal B et de l'ircinal A, deux alcaloïdes isolés en 1992 par l'équipe de Kobayashi.¹³⁷ Une réaction de Pictet-Spengler à partir de l'ircinal A avec la tryptamine suivie d'une étape d'oxydation conduirait à la manzamine A selon le schéma 5.

¹³⁷ Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2480–2483.

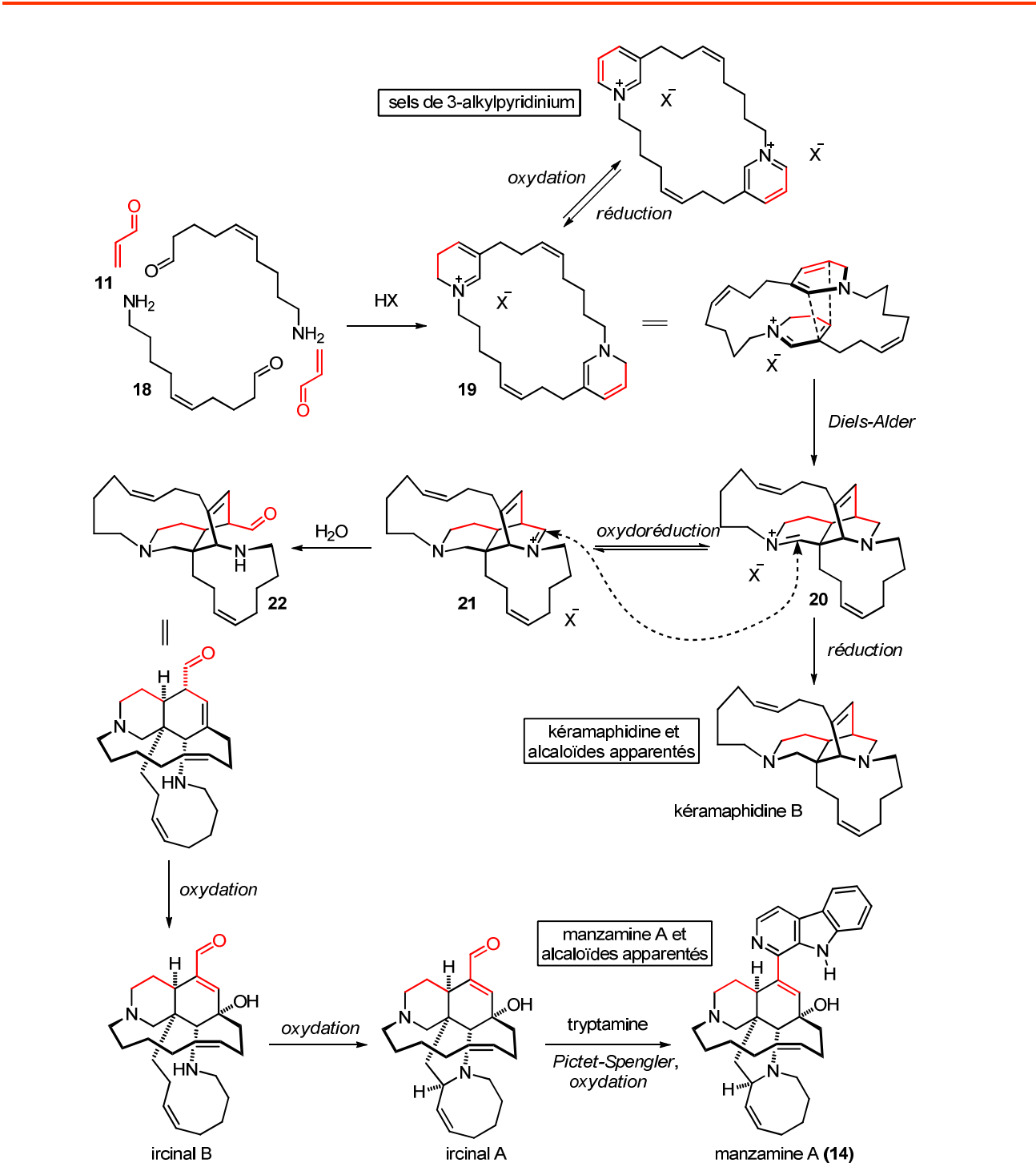


Schéma 5 : hypothèses de Baldwin pour la biosynthèse des manzamines

↳ Vérification expérimentale

En 1994, la découverte de la kéramaphidine B (**23**)¹³⁸ a permis de valider ce scénario de biosynthèse. La synthèse totale biomimétique de cette molécule a été effectuée quelques années plus tard, en 1998, par l'équipe de Baldwin.¹³⁹ Le composé **26**, obtenu par réduction de la cytostellétamine **25**, permet d'obtenir l'intermédiaire biosynthétique **27** via la réaction de Polonovski-Potier. Ensuite, en milieu aqueux le *bis*-dihydropyridinium **27** en équilibre avec sa forme énamine peut se cycliser et par réduction former la kéramaphidine B (**23**) avec 0,2-0,3 % de rendement total (Schéma 6).

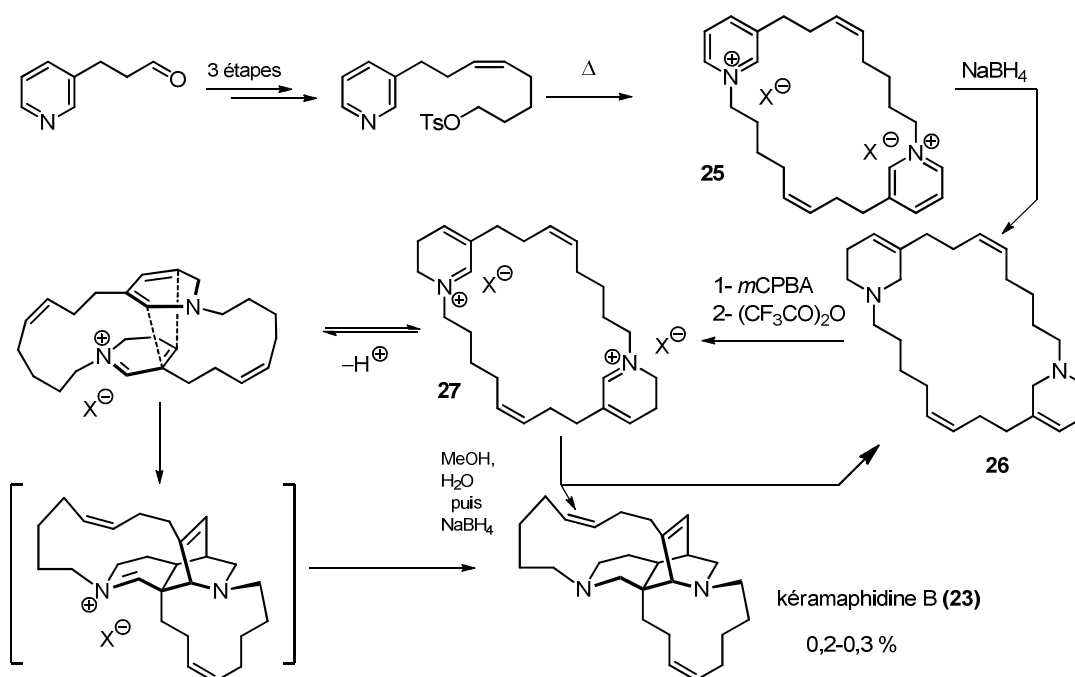


Schéma 6 : synthèse de la kéramaphidine B (**23**)

Cependant, l'hypothèse de Baldwin bien que pionnière et futée comporte certaines failles, notamment le faible rendement de la cycloaddition finale. Le deuxième point faible est qu'expérimentalement ce modèle n'aurait pas permis de synthétiser le squelette de la manzamine A. Ces conclusions ont conduit à l'élaboration d'une hypothèse alternative par l'équipe de Marazano.

¹³⁸ Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawasaki, N.; Matsumoto, K.; Adachi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4383–4386.

¹³⁹ (a) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2661–2663 ; (b) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 3154–3161.

II.3.2.2 « Modèle modifié de Marazano »

L'hypothèse de biogenèse de Baldwin a donc été reprise et modifiée par l'équipe de Christian Marazano à l'ICSN.^{140,141} Ils ont proposé une hypothèse faisant intervenir le malonaldéhyde **28**¹⁴² (à la place de l'acroléine de degré d'oxydation inférieur), une amine et un aldéhyde.

Dans un premier temps une réaction d'aldolisation-crotonisation a lieu entre l'aldéhyde et le malonaldéhyde pour former deux types d'unités réactives en C₅ :

- un glutaconaldéhyde substitué ;
- et les aminopentadiénals intermédiaires issus de l'addition de l'amine sur le glutaconaldéhyde.

D'après cette hypothèse les aminopentadiénals pourraient être les précurseurs directs des sels de pyridinium (Schéma 8) sans oxydation préalable (Schéma 4).

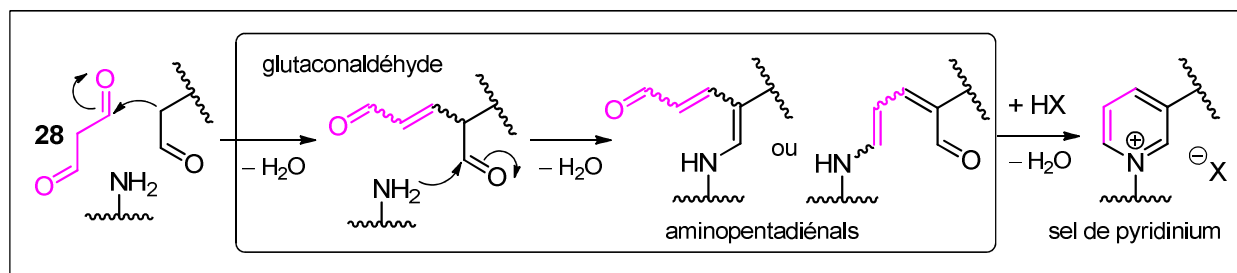


Schéma 7 : hypothèse de Marazano : formation des sels de pyridinium

Ce modèle a permis de postuler une hypothèse de biogenèse pour la famille des manzamines. La condensation du malonaldéhyde **28**, du précurseur dialdéhyde **17** et de l'amine conduirait au macrocycle **29** comportant deux aminopentadiénals. Par cyclisation, ces aminopentadiénals permettraient d'avoir accès aux sels de pyridinium, motif retrouvé dans les cyclostelletamines. Le macrocycle **29** serait partiellement réduit pour donner le macrocycle

¹⁴⁰ Gil, L. ; Baucherel, X. ; Martin, M.-T. ; Marazano, C. ; Das, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6231–6234.

¹⁴¹ Gomez, J.-M.; Gil, L.; Ferroud, C. ; Gateau-Olesker, A. ; Martin, M.-T.; Marazano, C., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4898–4903.

¹⁴² A. Kaiser, X. Billot, A. Gateau-Olesker, C. Marazano et B. C. Das, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8026–8034.

Ces modifications ont permis une meilleure compréhension de la formation de la manzamine A et de celle d'autres alcaloïdes de la famille, dont l'halicyclamine A, la cyclostelletamine B, la saraïne A (**8**).¹⁴²⁻¹⁴³

En résumé, pour la formation d'alcaloïdes 3-alkylpyridine deux hypothèses ont été développées dans les années 90 : l'hypothèse de Baldwin en 1992 impliquant la chimie des dihydropyridines et l'hypothèse modifiée de Marazano en 1998 impliquant la chimie des pyridiniums *via* des intermédiaires de type glutaconaldéhydes et aminopentadiénals (Schéma 9).

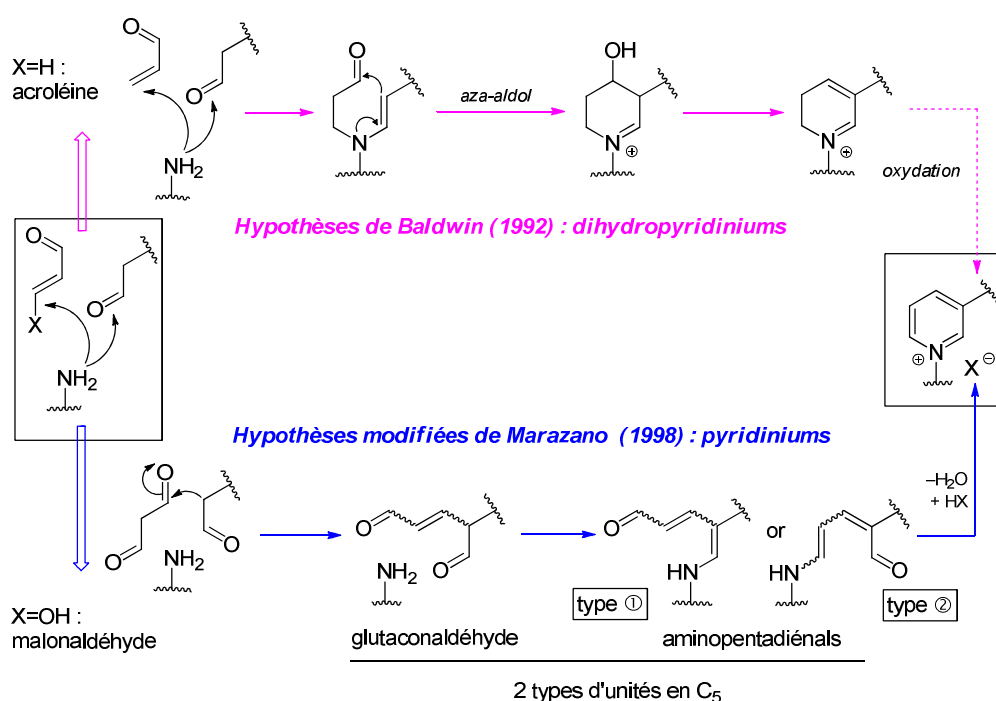


Schéma 9 : hypothèse de biogénèse des cycles azotés

Il est également nécessaire de rappeler brièvement que le malonaldéhyde **28** est le résultat connu de la peroxydation des acides gras polyinsaturés tels que l'acide arachidonique ou l'acide linoléique. En effet, ces unités en C₃ peuvent également être interconnectées avec les données et les connaissances de la biologie. Différents mécanismes ont été proposés, notamment des mécanismes impliquant des réactions radicalaires avec des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Par exemple le radical « acroléine » **32** pourrait réagir avec le radical

¹⁴³ Sanchez-Salvatori, M.D.R.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8883–8889

hydroxyle pour donner le malonaldéhyde **28**. À partir de cette hypothèse, une simple réduction de **32** expliquerait la formation de l'acroléine (**11**) (Schéma 10).

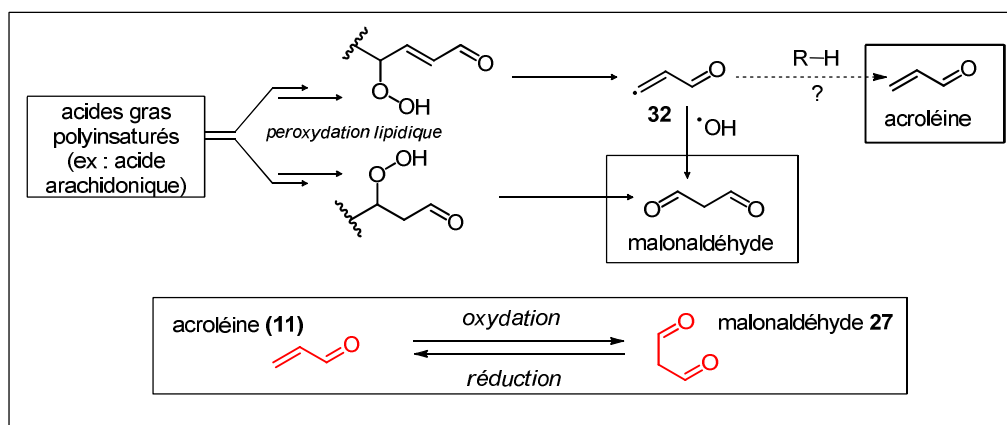


Schéma 10 : origine plausible des unités réactives C₃ à partir de la peroxydation lipidique

II.3.2.3 En 2008, modèle unifié de biogenèse des alcaloïdes de la famille des manzamines

Les modifications décrites dans les sections précédentes ont également conduit à un nombre important et passionnant de travaux de chimie biomimétique. Le travail le plus abouti a été publié en 2008 par l'équipe de Marazano.^{144,145} Dans ce travail le lien attendu entre les deux principaux modèles est fait. Un scénario universel pour la biosynthèse des alcaloïdes de la grande famille des manzamines a pu être proposé et conforté expérimentalement.

À partir d'un macrocycle comportant un aminopentadiénal (modèle « Marazano/malonaldéhyde ») et un sel de dihydropyridinium (modèle « Baldwin/acroléine »), deux voies sont envisageables en fonction de la réactivité de l'aminopentadiénal :

- ✓ une réaction de cycloaddition [4+2] entre l'aminopentadiénal (diène) et le sel de dihydropyridinium (diénophile) pourrait avoir lieu et conduire ainsi aux squelettes ircinal/manzamine ;

¹⁴⁴ Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Nuhant, P.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5418–5421.

¹⁴⁵ (a) Sinigaglia, I.; Nguyen, T. M.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3594–3597. (b) Peixoto, S.; Martin, M.-T.; Crich, D.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 9907–9910.

- ✓ ou une addition intramoléculaire 1,4 de l'aminopentadiénal (énamine) sur le dihydropyridinium permettrait d'accéder au squelette de l'halicyclamine A (schéma 12).

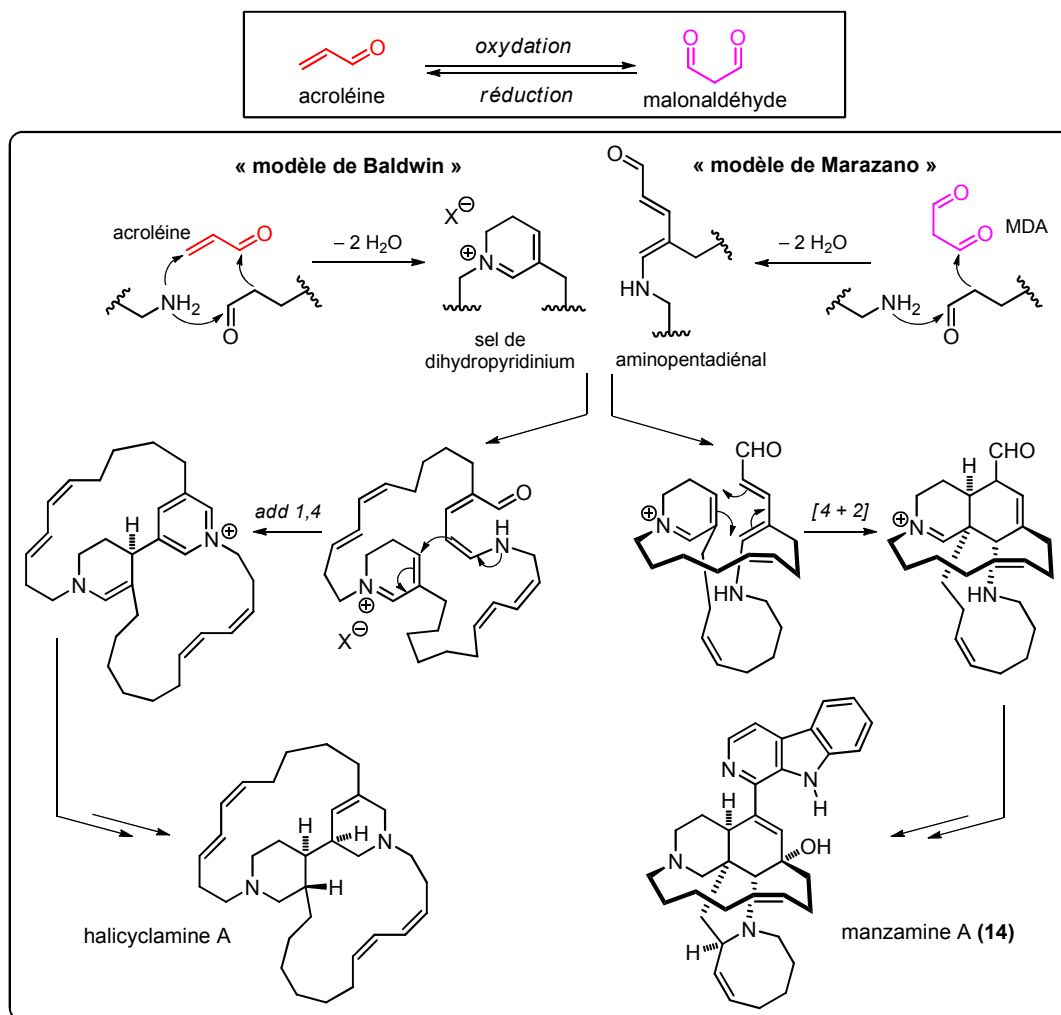


Schéma 11 : vers un scénario universel de biogenèse des alcaloïdes de type manzamine

Pour terminer, comme un clin d'œil de la nature aux deux hypothèses impliquant des unités réactives en C₃ (ce qui faisait toute l'originalité de ces modèles) une substance naturelle toute particulière a récemment été isolée. Ainsi, la zamamidine C (**33**) isolée en 2009 par Yamada *et al.*¹⁴⁶ serait biosynthétisée à partir de la condensation de l'ircinal A (elle-même obtenue par la voie de biosynthèse des manzamines) avec deux tryptamines et une unité en C₃

¹⁴⁶ Yamada, M.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Fromont, J.; Ishiyama, A.; Otoguro, K.; Yamada, H.; Ōmura, S.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2313–2317.

telle que l'acroléine (Schéma 12). Cette molécule fait ainsi intervenir lors de sa biosynthèse des unités en C₃ acroléine et malonaldéhyde unifiant à elle seule les deux modèles.

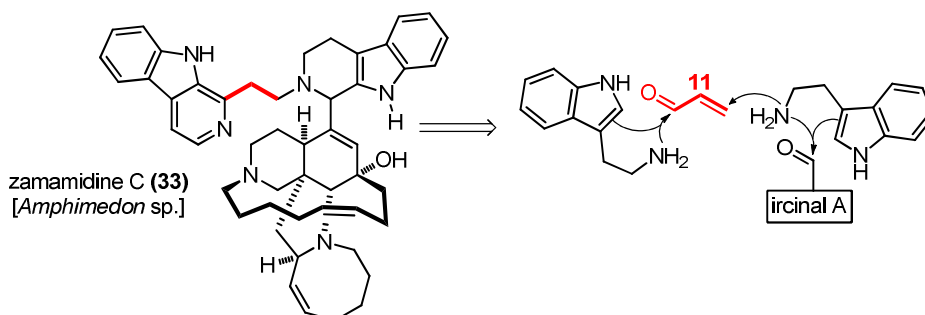


Schéma 12 : hypothèse de biogenèse de la zamamidine C (**33**)

II.3.2.4 Autres hypothèses

Des voies de biosynthèse de 3-alkylpyridiniums alternatives inspirées par la série des pachychalines ont été étudiées.¹⁴⁷ Ces hypothèses n'ont pour le moment pas été validées en synthèse biomimétique. Les pachychalines A à D, isolées de *Pachychalina* sp. et *Callyspongia* sp., ont permis la formulation d'hypothèses de biogenèse des 3-alkylpyridiniums par Thomas *et al.* (Figure 9).

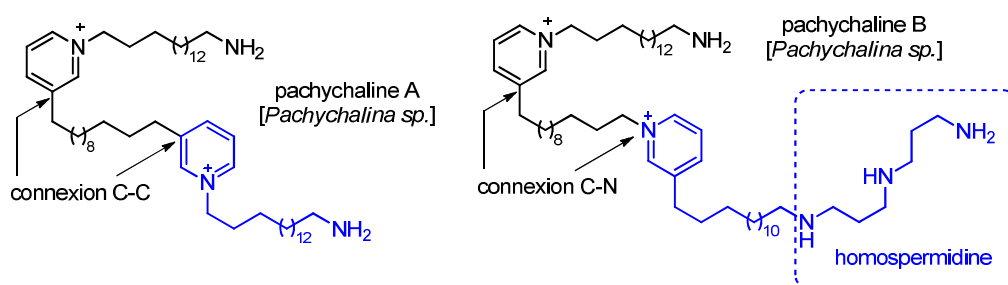


Figure 9 : pachychaline A et B

¹⁴⁷ Laville, R.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Reyes, F.; Amade, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1, 121–125.

En effet, la présence du fragment homospermidine sur la pachychaline B, a permis aux auteurs de proposer la triamine **34** en tant que double unité en C₃ précurseur (Schéma 13). Ils ont proposé un scénario unique pour la formation des pyridiniums possédant une connexion C-C et C-N. Des cascades faisant intervenir des équilibres imine/énamine seraient à l'origine des cycles azotés. L'élimination d'un bloc propanediamine suivie d'une oxydation formerait le pyridinium des pachychalines.

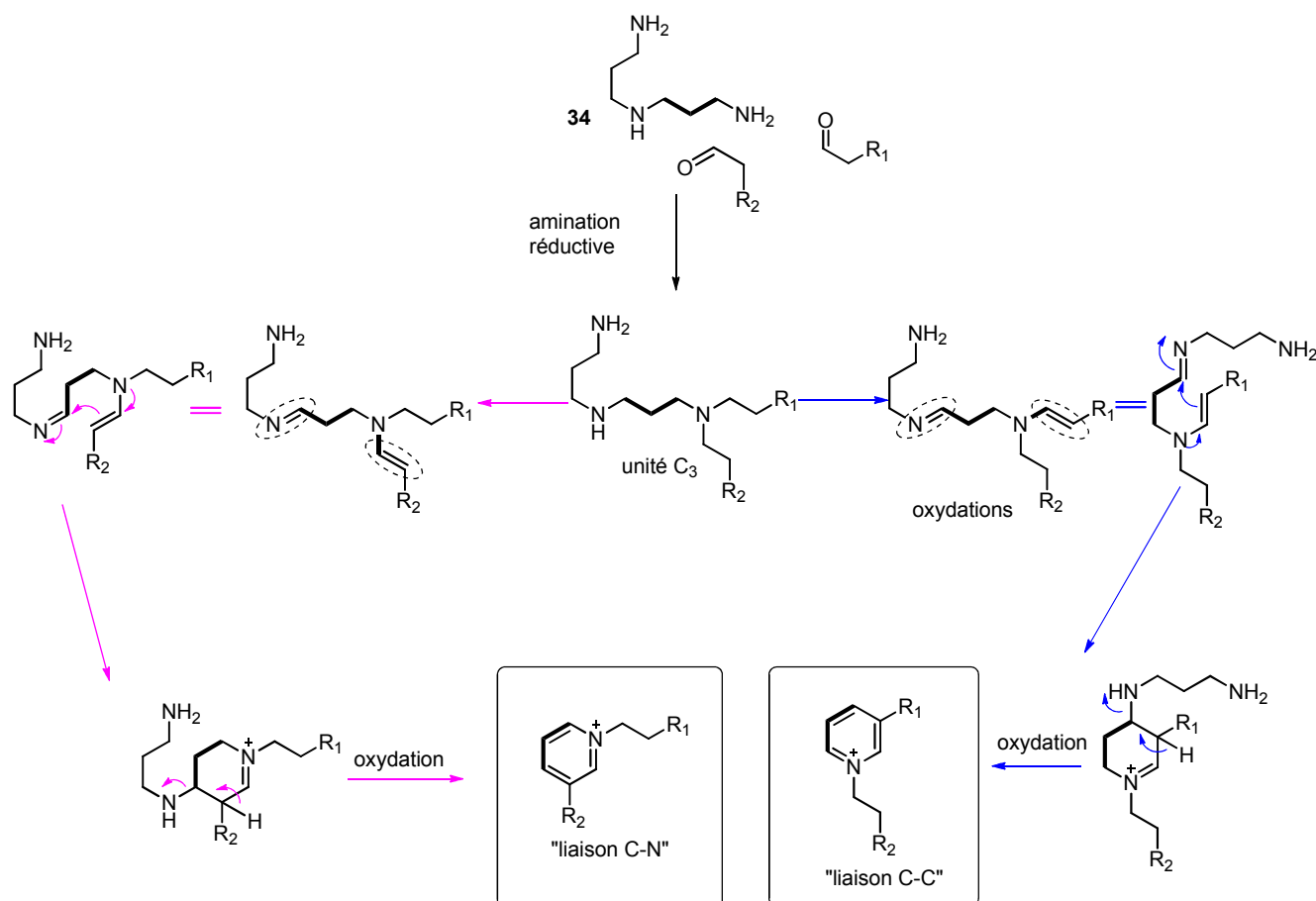


Schéma 13 : hypothèse de biogenèse des 3-alkylpyridiniums basée sur la série des pachychalines

III. Les efforts vers la synthèse totale de l'haliclone A : analyse bibliographique

En 2013, P.-Q. Huang *et al.* proposent de synthétiser un dérivé tricyclique hautement fonctionnalisé et précurseur de l'haliclone A.¹⁴⁸ Ils suggèrent le schéma réactionnel suivant :

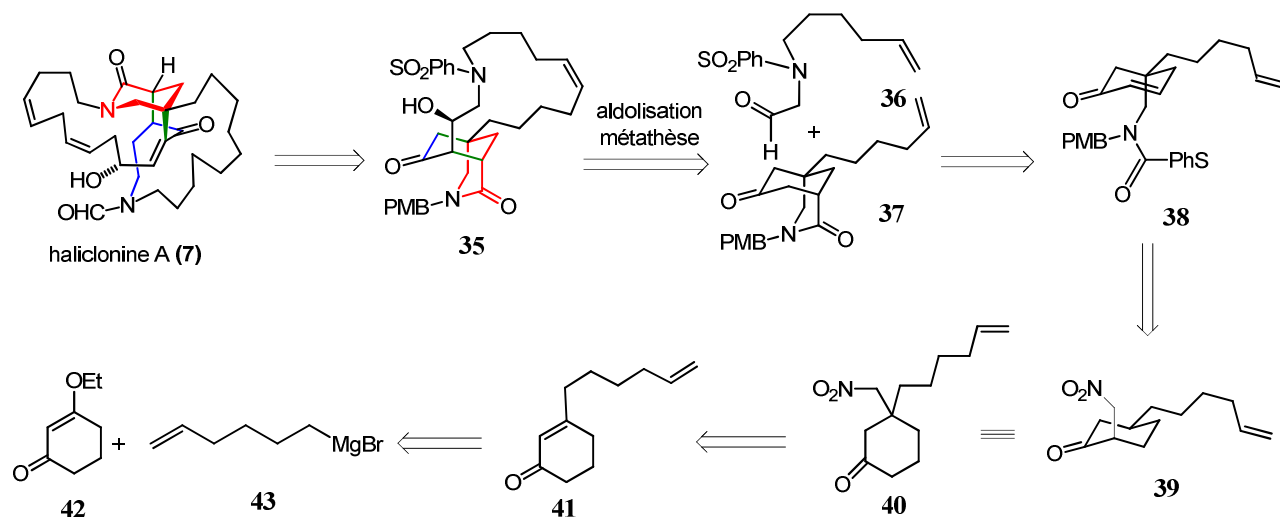
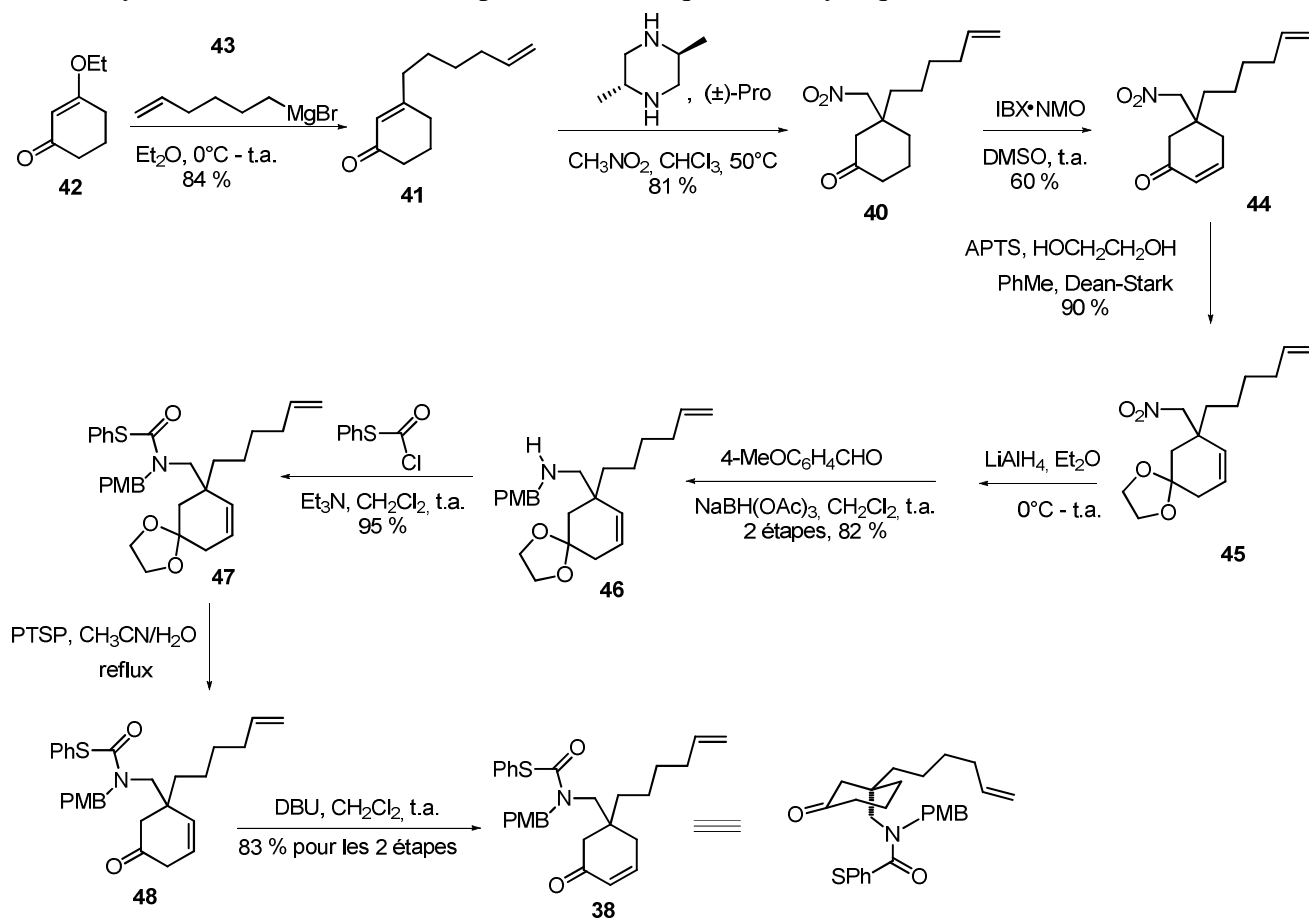


Schéma 14 : rétrosynthèse de l'haliclone A (7)

Selon le schéma de rétrosynthèse proposé par les auteurs, le dérivé tricyclique **35**, possédant le squelette tricyclique de la molécule naturelle, pourrait conduire directement à la formation de l'haliclone A. Ce squelette tricyclique **35** pourrait résulter de la réaction d'aldolisation diastéréocontrôlée permettant d'assembler les deux fragments **36** et **37** au moment de la création de la dernière liaison de jonction de cycle du cœur central. Une métathèse d'oléfine, intervenant à la fin de la construction du cœur polycyclique, permettrait de relier entre elles les deux amorces de chaînes aliphatiques présentes sur les précurseurs **36** et **37**. La formation des deux premiers cycles serait le résultat de la transformation du dérivé phénylsélénocarbamate **38** après une cyclisation intramoléculaire ou une réaction métallo-catalysée. Le composé **38** pourrait être obtenu à partir du dérivé cyclohexanone **39**, lui-même accessible par addition de Michael du nitrométhane sur la cyclohexénone ramifiée **41**. Le composé **41** proviendrait alors de la 3-éthoxycyclohexan-2-one **42** commercialement disponible.

¹⁴⁸ Luo, S.-P.; Guo, L.-D.; Gao, L.-H.; Li, S.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 87–91.

❖ Synthèse du dérivé énone **13** précurseur du squelette bicyclique :Schéma 15 : synthèse de l'énone **38**

Le premier fragment phénylthiocarbamate **38** a été synthétisé en huit étapes à partir de produits commerciaux (Schéma 15). La synthèse débute par une réaction de Michael sur la 3-éthoxycyclohex-2-énone **42** pour former l'énone β -substituée **41** correspondante. Cette dernière est mise en réaction avec le nitrométhane par la méthode de Hanessian légèrement modifiée permettant de réaliser une addition conjuguée. L'étape suivante consistait à utiliser une réaction d'oxydation de cétone en énone dans le DMSO mais les essais réalisés ne furent pas couronnés de succès. L'énone **44** sera finalement obtenue par l'emploi du complexe IBX/*N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO) dans le DMSO. Le carbonyle est ensuite protégé sous la forme d'un acétal, ce qui a pour effet la migration de la double liaison pour donner le produit **45**. Ensuite, la réduction du groupe nitro, suivie d'une protection permet la formation du composé **46**. L'azote est ensuite acylé par un phénylthiocarbamate, puis la déprotection de la cétone suivie de la migration de la double liaison a fourni le produit **38**.

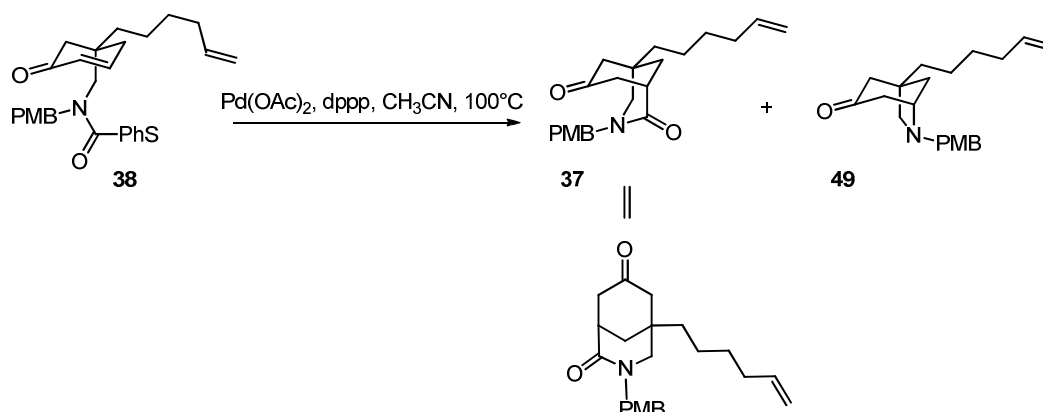
❖ Synthèse du squelette bicyclique **37** :

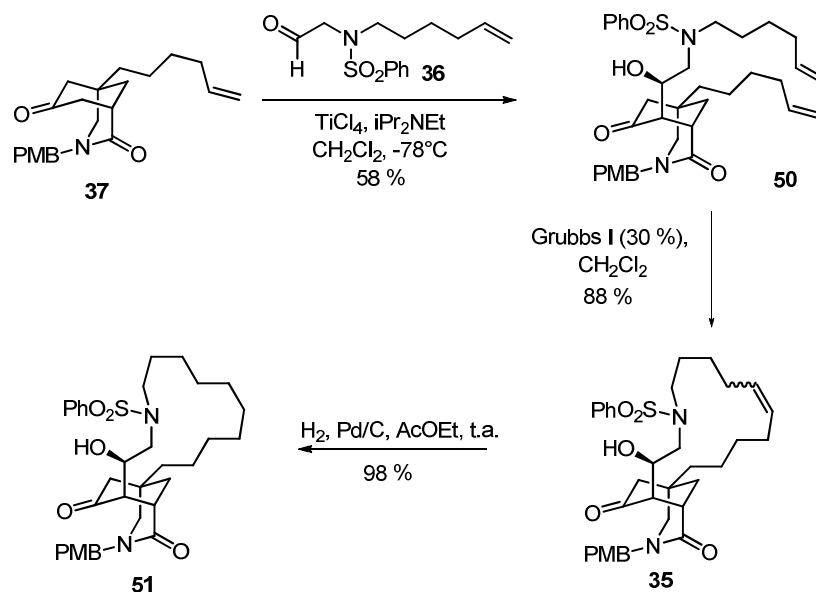
Schéma 16 : Synthèse du squelette bicyclique

L'étape suivante, faisant intervenir une cyclisation intramoléculaire, vise à former les deux premiers cycles du cœur tricyclique de l'haliclonine A.

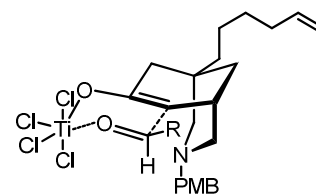
Après une étude méthodologique des conditions de cyclisation du dérivé **38**, une réaction stœchiométrique utilisant la combinaison $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$ (1:2) dans l'acétonitrile à 100°C a fourni le composé cyclisé **37** avec un rendement de 79 %.

❖ Synthèse du motif tricyclique de l'haliclonine A :

Pour achever le cœur tricyclique de l'haliclonine A, une séquence courte en trois étapes à partir du dérivé bicyclique **37** a été développée selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction d'aldolisation entre le dérivé dicétone **37** et l'aldéhyde **36** catalysée par le tétrachlorure de titane en présence de la base d'Hünig conduit à la formation de l'aldol **50** sous forme d'un seul diastéréoisomère. La formation d'un seul diastéréoisomère s'explique très simplement *via* un état de transition de Zimmerman-Traxler permettant un contrôle complet de la diastéréosélectivité.



Zimmerman Traxler

Figure 10 : état de transition expliquant la diastéréosélection de formation du composé

Enfin une réaction de métathèse suivi d'une hydrogénation permettent de former le pont aliphatique (composé **35**). Les auteurs ont ainsi développé en douze étapes la synthèse du squelette tricyclique de l'haliclonine A avec un rendement global de 13 %. La méthode exposée a permis de souligner une méthode de construction de deux cycles faisant partie du cœur tricyclique de l'haliclonine A.

IV. Travail personnel : Vers la synthèse biomimétique de l'haliclonine A : accès biomimétique au cœur polycyclique

IV.1 Analyse rétrosynthétique : concevoir un modèle pour l'accès au cœur tricyclique postulé dans les hypothèses de biosynthèse

L'haliclonine A (**7**) est caractérisée par la présence d'un noyau bicyclique ponté (en rouge figure 11). À ce jour, aucun produit répertorié dans la littérature ne possède une structure identique ou similaire. Comme nous avons pu le voir dans la section bibliographique une seule synthèse partielle de l'haliclonine A (**7**) a été décrite en 2013.¹⁵¹ En nous inspirant des synthèses de composés de la famille des manzamines, nous nous sommes intéressés à recréer de manière biomimétique le cœur tricyclique de l'haliclonine A (**7**).

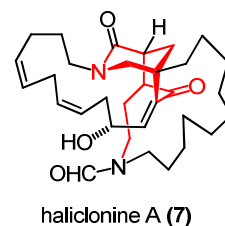


Figure 11 :
structure de
l'haliclonine A

IV.1.1 Les hypothèses de biosynthèse du cœur central : les intermédiaires biosynthétiques

Avant d'engager la synthèse totale de la molécule, nous avons souhaité étudier la formation du cœur central complexe de l'haliclonine A. Une démarche biomimétique faisant intervenir la chimie des dihydropyridines/dihydropyridiniums a été privilégiée. Cette méthodologie permettrait d'accéder à un squelette tricyclique apparenté au précurseur biosynthétique **52** de l'haliclonine A (Schéma 18). Le noyau central de l'haliclonine A (**7**) serait obtenu par ouverture du cycle C du composé tricyclique **52**. Cette démarche biomimétique passe notamment par une étape clé : la double addition nucléophile de la partie dihydropyridine sur la partie dihydropyridinium du composé **55** pour former un système tricyclique **52** (A, B et C).

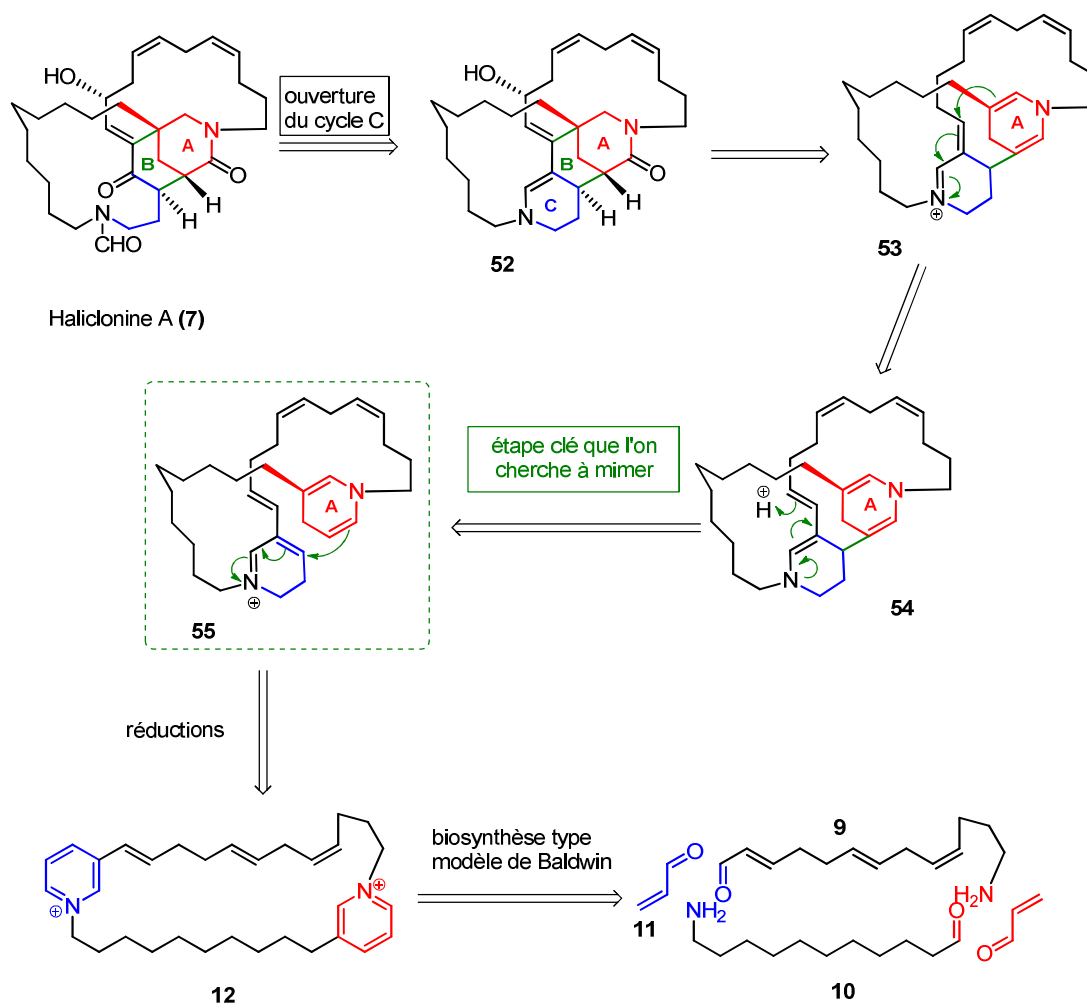


Schéma 18 : hypothèse de biogenèse de l'haliclone A proposée au laboratoire

IV.1.2 Conception des équivalents biomimétiques des intermédiaires biosynthétiques

Des modèles simples conservant uniquement des chaînes alkyle (méthyle, butyle, hexyle) mimant les longues chaînes aliphatiques de l'haliclone A ont été choisis pour réaliser cette étude méthodologique. Une des unités réactives nécessaire à la formation du cœur polycyclique au cours de cette étude méthodologique, serait le pyridinium **59**, correspondant au cycle C du composé final (Schéma 100).

Afin de construire le cycle B, une étape clé d'addition d'un dinucléophile (dans un cas idéal une dihydropyridine) serait nécessaire :

❖ la première addition du dinucléophile **58** se ferait sur le carbone C-4 du dihydropyridinium **59** ;

❖ ensuite, le composé énamine **57** formé, donnerait en milieu acide un intermédiaire iminium conjugué **57_{bis}** dont la double liaison présente sur la chaîne latérale aurait migré en position exocyclique. Après isomérisation, cet intermédiaire **57_{bis}** subirait une deuxième attaque nucléophile pour donner le composé énamine **56** présentant le squelette tricyclique du cœur azoté, précurseur biosynthétique de l'haliclonine A.

Pour cette étape clé l'iminium **59** serait généré *in-situ* au cours de la réaction d'assemblage biomimétique. Le pyridinium **59** étant très réactif et donc peu stable serait préparé sous une forme masquée de type 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60**. Le fragment dihydropyridinium serait obtenu par une métathèse d'ényne / métathèse croisée sur l'intermédiaire **62** suivi d'une réaction de Polonovski-Potier. L'intermédiaire **62** serait lui-même obtenu de façon simple *via* une *N*-alkylation sur la propargylamine (Schéma 19).

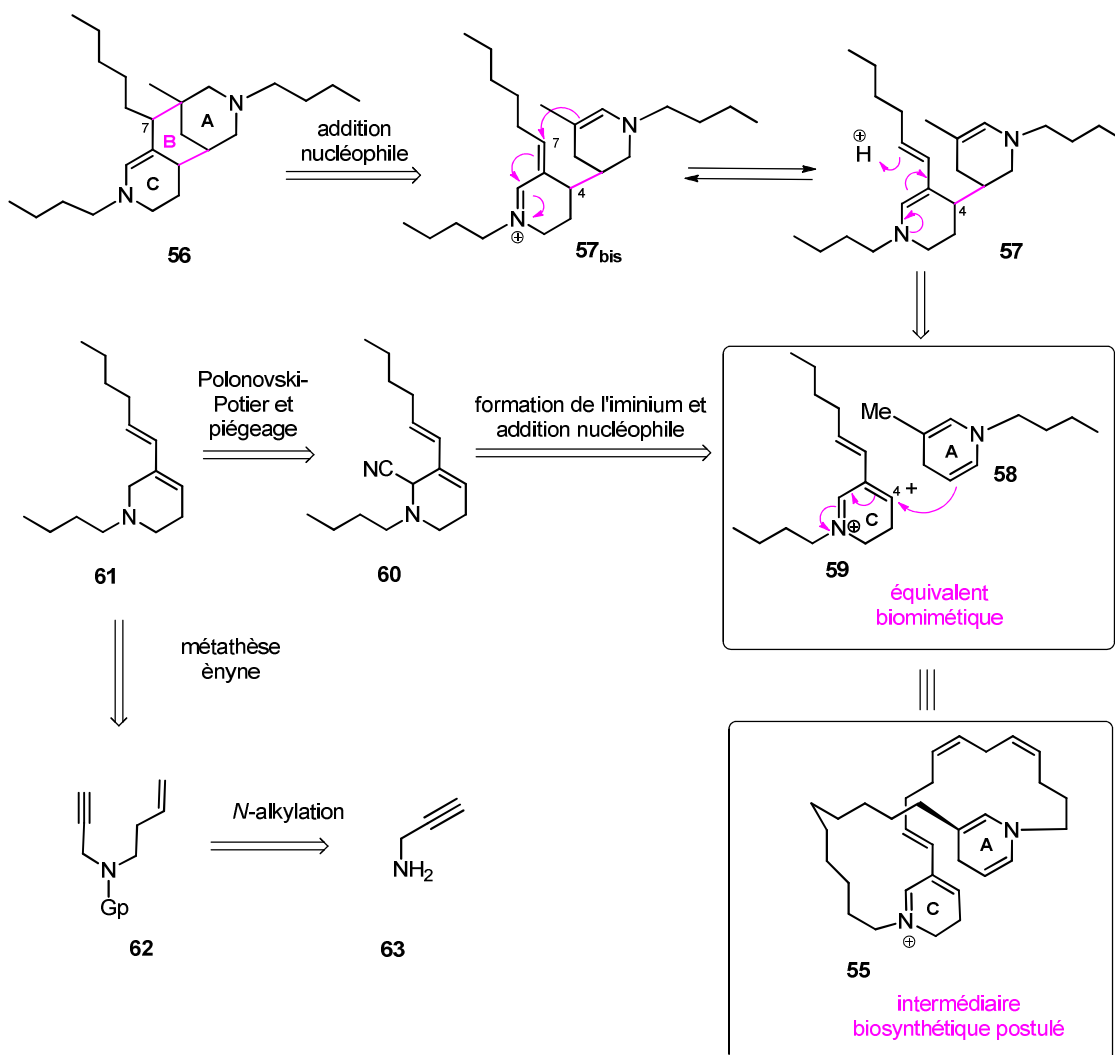
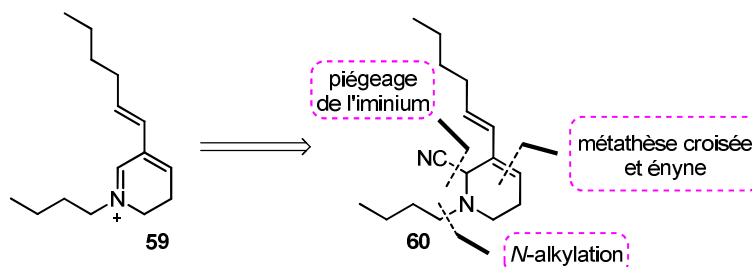


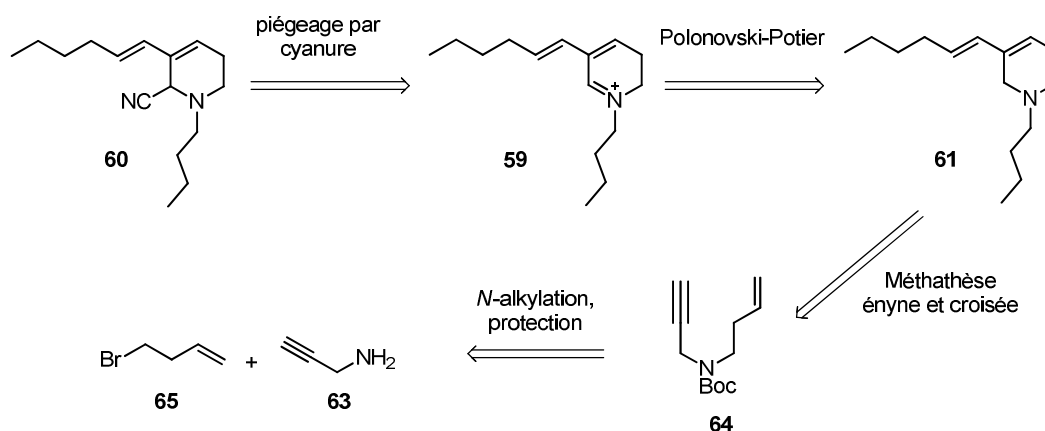
Schéma 19 : stratégie de synthèse du modèle simplifié du cœur tricyclique de l'haliclonine A

IV.1.2.1 Synthèse d'un dihydropyridinium masqué sous la forme d'une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine

Une approche de synthèse a été imaginée afin d'accéder au composé **60**, équivalent stable du dihydropyridinium **59** (Schéma 20).

Schéma 20 : rétrosynthèse du fragment 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60**

Comme le montre le schéma 21, le dihydropyridinium **59** est obtenu par réaction de Polonovski-Potier sur la tétrahydropyridine **61**. Cette dernière, serait obtenue par réaction de métathèse d'ényne croisée sur le précurseur **64**. Le précurseur de métathèse **64** serait obtenu via la *N*-alkylation de la propargylamine **63** et une protection de l'azote.

Schéma 21 : stratégie de synthèse de 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60**

IV.1.2.2 Dinucléophiles et leur intérêt

Afin d'accéder au cœur tricyclique simplifié de l'haliclone A, l'hypothèse de biosynthèse décrite au laboratoire fait intervenir la dihydropyridine **58**. Cette dihydropyridine équivaut à un dinucléophile (Schéma 22). Nous avons donc utilisé différents composés

dinucléophiles qui ont donné lieu à quatre approches différentes décrites et illustrées dans le schéma 23.

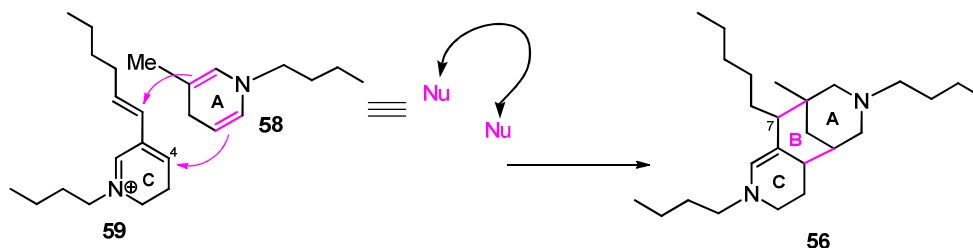


Schéma 22 : réaction étudiée

- * La première approche ferait intervenir le glutacanalaldéhyde de potassium **66**. En effet, ce composé polyinsaturé possède deux fonctions aldéhydes en bout de chaîne et deux insaturations qui donneraient la possibilité de construire le cycle A du modèle (Schéma 23, voie A).

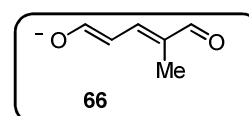


Figure 12 :
glutacanalaldéhyde de potassium

- * La deuxième approche repose sur la double nucléophilie de l'aminopentadiène **67**. Par ailleurs, la présence d'un groupement aldéhyde ainsi qu'un groupement amine secondaire permettrait la formation du cycle A du cœur central simplifié (Schéma 23, voie B).

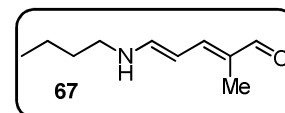


Figure 13 :
aminopentadiène

- * La troisième approche repose sur la réactivité des doubles malonates. Ces composés sont également des dinucléophiles. Ils permettraient la construction du cycle B dans un premier temps. La fonction double malonate carbonyle permettrait, comme pour les deux premières stratégies, de construire le cycle A (Schéma 23, voie C).

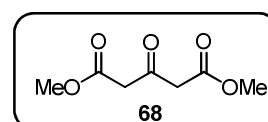


Figure 14 : 3-oxoglutarate de diméthyle

- * Enfin la dernière voie de synthèse est celle qui se rapproche le plus de notre modèle de biosynthèse. En effet, le dinucléophile utilisé serait une 3-alkyl-dihydropyridine **58** possédant une chaîne butyle sur l'azote. Le cycle A serait donc déjà construit, cette stratégie contribuerait à obtenir directement le tricycle

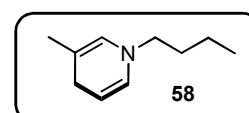


Figure 15 :
dihydropyridine

par double addition nucléophile (Schéma 23, voie D).

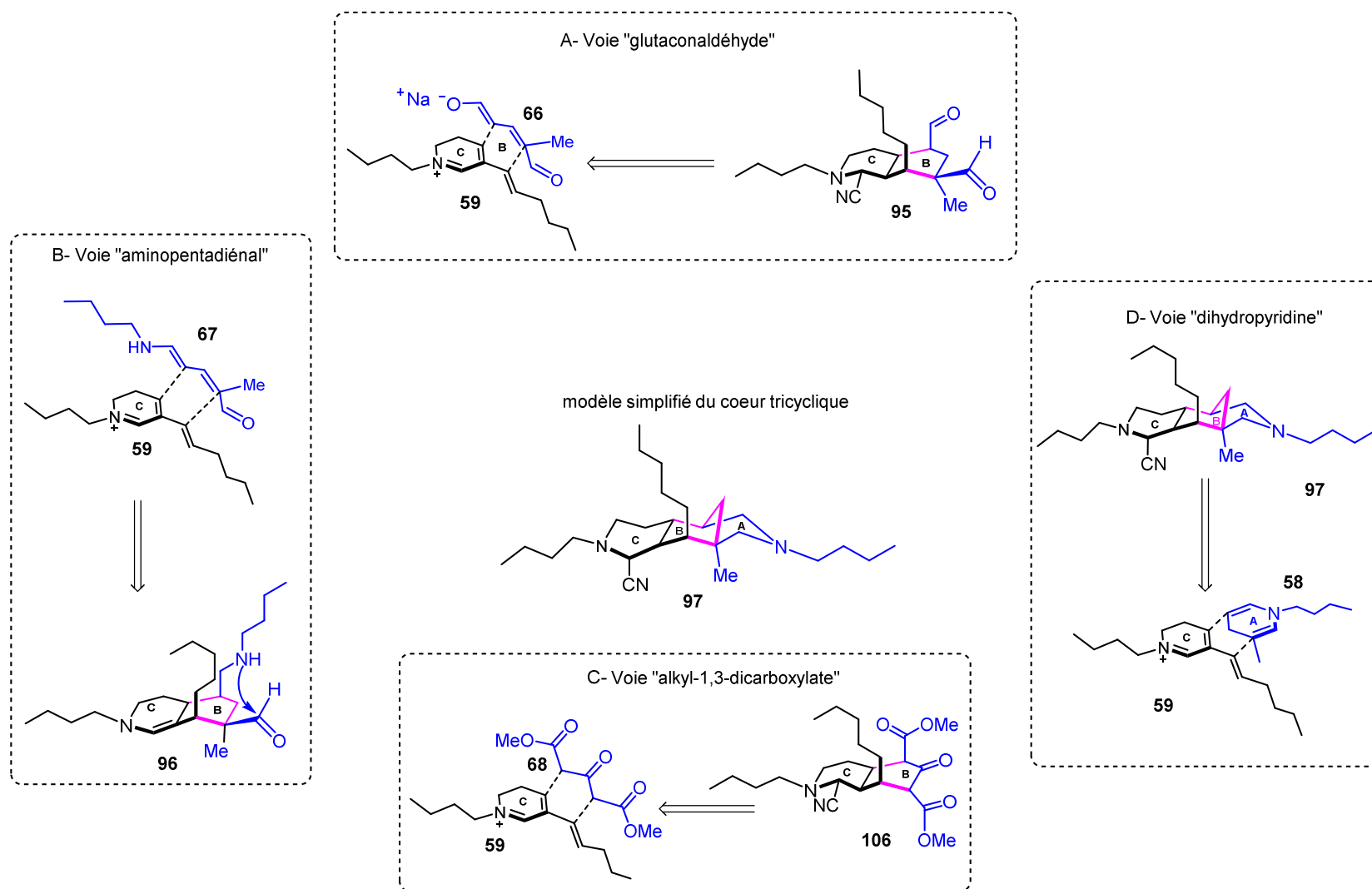
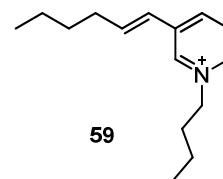


Schéma 23 : aperçu des modèles biomimétiques envisagés pour l'élaboration du cœur tricyclique

IV.2 Synthèse de l'équivalent biomimétique **59** masqué sous la forme d'une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine

Le fragment dihydropyridinium **59** nécessaire pour réaliser l'assemblage biomimétique peut être obtenu à partir d'une tétrahydropyridine **61** *via* une réaction Polonovski-Potier. De plus, la double liaison doit être conjuguée à une fonction diène. La métathèse d'ényne est une méthode choisie pour préparer ce motif présent dans le composé **61**. Nous verrons dans la section suivante un bref rappel sur la réaction de métathèse ényne.



➤ Rappel sur la réaction de métathèse ényne

La métathèse ényne est une réaction qui permet d'échanger des motifs alcènes et alcyne pour obtenir des diènes. Cet échange est catalysé par des carbènes de métaux de transition notamment le ruthénium. La métathèse d'ényne peut être intermoléculaire (EYM) ou intramoléculaire cyclisante (RCEYM). Dans sa version intramoléculaire elle permet de former de manière simple un cycle conjugué 1,3-diène (Schéma 24) qui est soit le produit *exo* soit le composé *endo*.¹⁴⁹

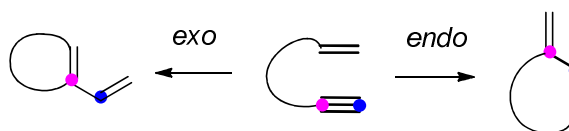


Schéma 24 : métathèse cyclisante ényne

En 1985, la première métathèse ényne utilisant les carbènes de Fisher à base de tungstène a été décrite par Katz.¹⁵⁰ En effet, le vinylphénanthrène **65** a été obtenu avec un rendement de 26 % à partir de l'ényne **69** (Schéma 25). Plus tard Mori et son équipe ont développé cette métathèse en utilisant des carbènes à base de chrome.¹⁵¹

¹⁴⁹ Nuñez-Zarur, F.; Solans-Monfort, X.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *ACS Catal.* **2013**, 3, 206–218.

¹⁵⁰ Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 737–738.

¹⁵¹ (a) Watanuki, S.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Organometallics* **1994**, 13, 4129–4130. (b) Watanuki, S.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Organometallics* **1995**, 14, 5062–5067.

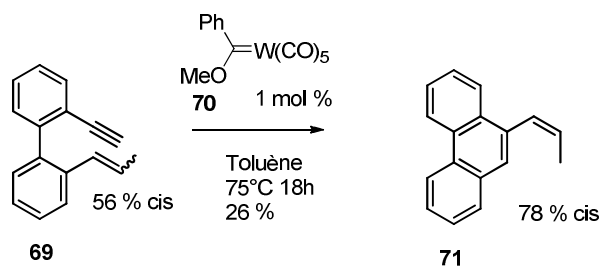


Schéma 25 : métathèse d'ényne

Aujourd'hui, la plupart des métathèses des énynes décrites se font *via* les catalyseurs au ruthénium : les catalyseurs de Grubbs I (**72**) et II (**73**)¹⁵² ainsi que les catalyseurs Hoveyda-Grubbs I (**74**) et II (**75**) plus stables.¹⁵³

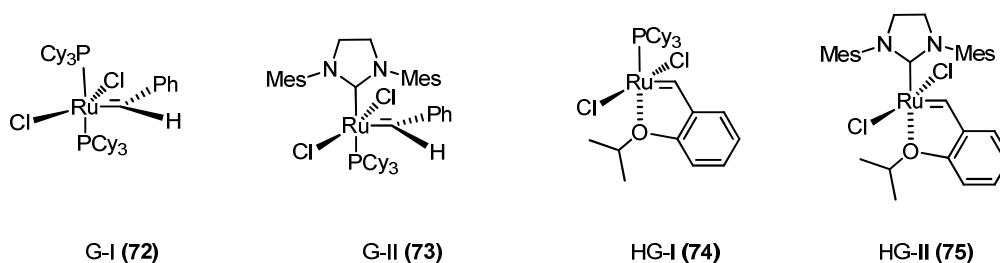


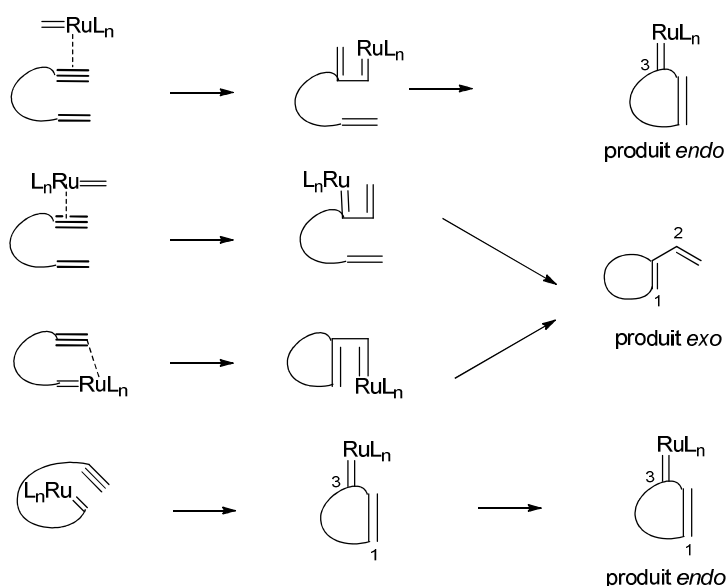
Figure 16 : catalyseurs de Grubbs

Deux mécanismes sont possibles pour la métathèse ényne. Dans les voies « ène puis yne » et « yne puis ène », deux alkyldiènes générés par deux modes d'initiation différents peuvent aboutir aux composés *endo* et *exo*. En général le produit *exo* est formé préférentiellement, mais dans certains cas le composé *endo* peut être formé (Schéma 26)¹⁵⁴ notamment avec l'utilisation du catalyseur de Grubbs de première génération.

¹⁵² Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247–2250.

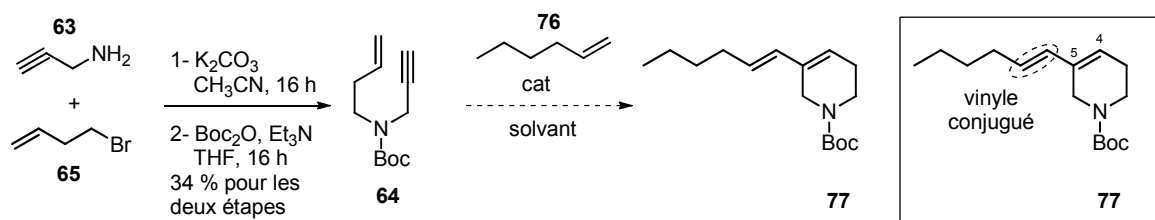
¹⁵³ (a) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 791–799. (b) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168–8179.

¹⁵⁴ Li, J.; Lee, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 23, 4269–4287.


 Schéma 26 : sélectivité *endo/exo* de la métathèse ényne cyclisante

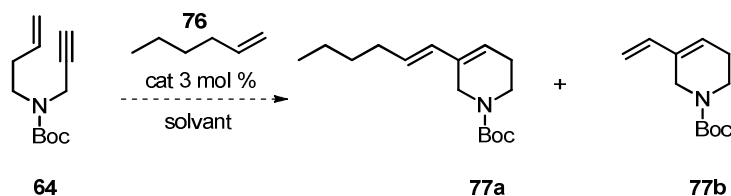
IV.2.1.1 Synthèse du précurseur **60** et application de la métathèse d'ényne tandem métathèse croisée

En observant la structure **77**, précurseur du pyridinium, on peut remarquer une double liaison entre les positions C-4, C-5 ainsi qu'un vinyle conjugué. La métathèse étant particulièrement adaptée dans ce cas, la synthèse d'un composé ényne **64** a d'abord été réalisée. À partir de la propargylamine **63** une réaction de *N*-alkylation est réalisée en présence de bicarbonate de potassium et de bromobutène **65** à 90°C pendant 16 heures. Le produit formé a directement été engagé dans une réaction de protection de l'azote par le di-tertbutyl dicarboxylate afin d'obtenir le composé **77** (Schéma 27).


 Schéma 27 : synthèse du composé **77**

La réaction de métathèse dans le cadre de cette synthèse combine la métathèse ényne pour former le cycle à six chaînons et la métathèse croisée avec l'hex-1-ène afin d'allonger la chaîne carbonée mimant ainsi la longue chaîne aliphatique présente dans l'haliclonine A. Afin

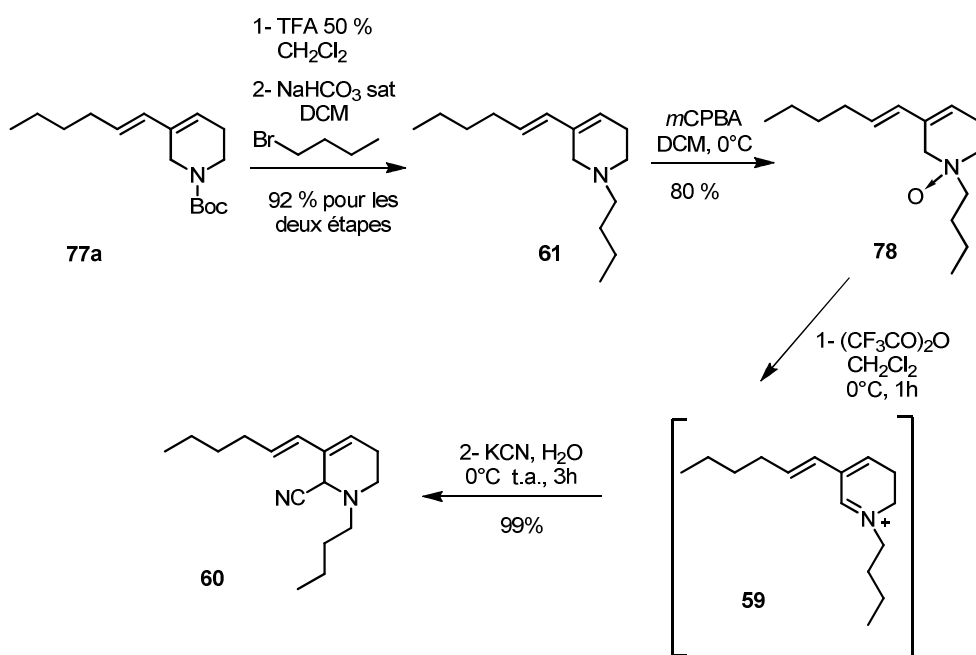
d'optimiser l'incorporation de la chaîne aliphatique par métathèse croisée plusieurs catalyseurs de métathèse ont été testés. En utilisant le catalyseur de Grubbs première génération à 60°C pendant 16 heures, le seul produit isolé était le diène **77b** n'ayant pas incorporé la chaîne hex-1-ène. Par contre en utilisant le catalyseur de Grubbs de seconde génération, le produit **77a** issu de la métathèse d'ényne en tandem avec une métathèse croisée a été co-isolé avec le produit **77b** avec un ratio de 1 : 1 (Tableau 1 : entrée 5) par contre l'augmentation de la charge en catalyseur n'a pas apporté d'amélioration significative. La réaction a pu finalement être optimisée en augmentant la charge en hex-1-ène. En réalisant la réaction de métathèse dans un mélange dichlorométhane hex-1-ène 1:1 à 70°C le composé d'intérêt a été formé de manière presque exclusive avec un rendement de 74 % après purification. Le catalyseur Hoveyda-Grubbs I avait également été utilisé mais seul le produit **77b** s'était formé (Tableau 1).



Catalyseur (% mol)	hex-1-ène (éq)	solvant	température	Produit /rendement
Grubbs I (3 %)	5	CH ₂ Cl ₂	t.a. 16 h	-
Grubbs I (5 %)	5	CH ₂ Cl ₂	40°C 16 h	77b 51 %, 77a 0 %
Hoveyda Grubbs I (5 %)	5	CH ₂ Cl ₂	40°C 16 h	-
Grubbs II (5 %)	5	CH ₂ Cl ₂	t.a. 16 h	-
Grubbs II (5 %)	10	C ₂ H ₄ Cl ₂	60°C 16 h	72a 47 %, 77b 49%
Grubbs II (5 %)	-	C ₂ H ₄ Cl ₂ /hex-1-ène 1:1	70°C 5 h	77a 74 %, 77b 5%<

Tableau 1 : essais de métathèse

Après l'optimisation de cette réaction l'étape suivante consistait à déprotéger et alkyler l'azote pour obtenir le composé **61**. La fonction carbamate a été hydrolysée dans un mélange dichlorométhane/TFA (1:1) puis après évaporation du milieu réactionnel, le produit a directement été engagé dans une étape d'alkylation par le bromobutane en milieu biphasique avec un rendement global de 92 %. Le composé **61** ainsi obtenu a ensuite été soumis à une réaction de Polonovski-Potier. En présence d'acide métachloroperbenzoïque le *N*-oxyde **78** est formé avec un rendement de 80 %. Ensuite, en présence d'anhydride trifluoroacétique à 0°C, le sel de pyridinium **59** est formé. Cette espèce très réactive a été piégée *in-situ* par l'addition de cyanure de potassium. Cette dernière étape de piégeage permet d'obtenir le composé stable **60** pouvant être stocké. La régénération du pyridinium, pouvant être réalisée *in-situ* lors de la réaction d'addition nucléophile, permettra par la suite de réaliser des essais de construction du cœur tricyclique (Schéma 28).

Schéma 28 : synthèse du composé **60**

Nous verrons lors des essais de condensation que l'iminium **59** peut également être engagé directement dans une réaction de condensation avec un des composés dinucléophiles présentés dans la section suivante.

IV.3 Synthèse des composés dinucléophiles

IV.3.1 Préparation du glutaconate de potassium **66**

Afin de synthétiser le glutaconaldéhyde de potassium **66**, la chimie des « sels de Zincke » étudiée ces dernières années au laboratoire a été utilisée.¹⁵⁵ La forme énolate de ce composé lui permet de réagir avec des électrophiles sur les positions C-2 ou C-4 ce qui fait de lui un « dinucléophile ». Néanmoins, le glutaconate possède deux groupements aldéhydes sur lesquels des nucléophiles peuvent s'additionner. Ce composé possède donc des fonctions et une réactivité qui seraient un atout pour notre synthèse. La réactivité du glutaconaldéhyde est résumée sur la figure 7.

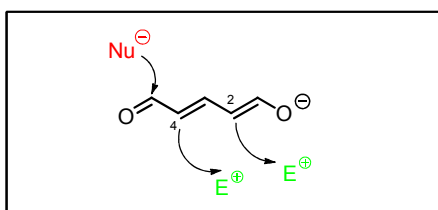
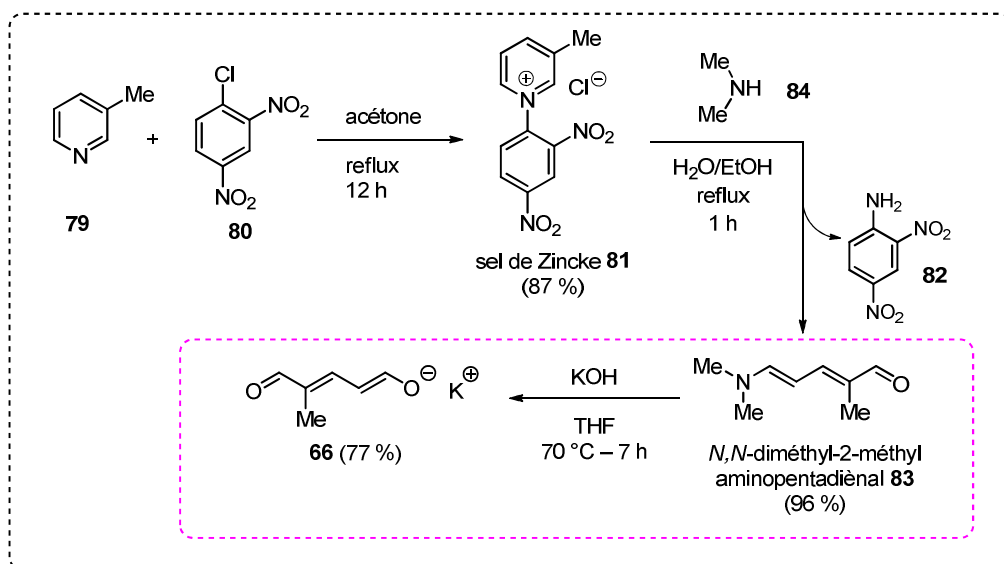


Figure 17 : réactivité du glutaconaldéhyde

La synthèse du glutaconaldéhyde a été réalisée dans notre laboratoire lors de la thèse du docteur Lok-Hang Yan. Dans un premier temps, le sel de Zincke **81** a été synthétisé à partir de la picoline et du chloro-2,4-dinitrobenzène au reflux. Le sel de Zincke **81** ainsi formé est ensuite mis en réaction avec une amine secondaire, la diméthylamine **84** dans un mélange éthanol eau (1:1) au reflux pour obtenir l'aminopentadiénal **83**. Puis sous l'action de l'hydroxyde de potassium dans le THF au reflux, celui-ci fournit le glutaconate de potassium **66** (Schéma 29).¹⁵⁶

¹⁵⁵ Lok-Hang Yan sous la direction de Erwan Poupon ; *Approche biomimétique des manadomanzamines et préparation d'analogues de la pelletiérine pour la synthèse biomimétique d'alcaloïdes de lycopodes*; Université Paris-Sud ; **2011** ; numéro national de thèse 2011PA114812.

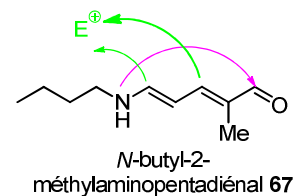
¹⁵⁶ Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2271. (b) Nguyen, T.; Peixoto, S.; Ouairy, C.; Nguyen, T.; Bénéchie, M.; Marazano†, C.; Michel, P. *Synthesis* **2009**, 2010, 103–109.

Schéma 29 : préparation du sel de Zincke **81** et du glutaconate de potassium **62**

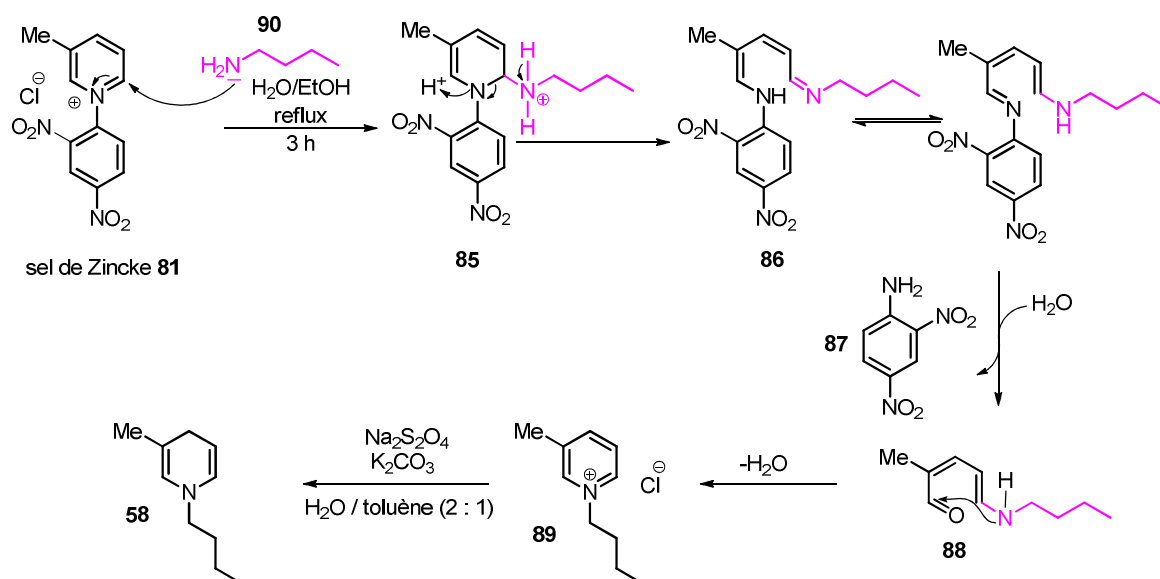
IV.3.2 Préparation du composé *N*-butyl-2-méthylaminopentadiénal **67**

* Préparation à partir du sel de Zincke

En nous inspirant de la synthèse du *N,N*-diméthyl-2-méthylaminopentadiénal **83**, nous avons voulu à partir du sel de Zincke obtenir le composé *N*-butyl-aminopentadiénal **67** correspondant.



En présence de butylamine, le sel de Zincke subit une attaque nucléophile de l'amine induisant une ouverture du pyridinium libérant la dinitroaniline **87**. Le *N*-butyl-aminopentadiénal **67** n'a pas été isolé dans ces conditions. La fonction amine secondaire réagit directement avec la fonction aldéhyde formant ainsi le pyridinium **89** avec un très bon rendement (Schéma 30).

Schéma 30 : préparation du composé *N*-butyl-2-méthylaminopentadiène 67

Le *N*-butyl-2-méthylaminopentadiène **67**, le produit initialement recherché lors de cette étape n'a pas été isolé. Ce pyridinium a quand même été valorisé par réduction en dihydropyridine **58** constituant un des dinucléophiles recherchés dans le cadre de cette étude.¹⁵⁷ Parallèlement, nous avons cherché d'autres méthodes d'obtention du *N*-butyl-2-méthylaminopentadiène **67**.

* *Préparation à partir du glutaconaldéhyde de potassium 66*

Afin de synthétiser le *N*-butyl-2-méthylaminopentadiène **67**, d'autres méthodes ont été décrites notamment en utilisant comme produit de départ le glutaconaldéhyde de potassium. Nous nous sommes intéressés, pour cette étape, aux travaux réalisés dans le cadre de la thèse de Jean-Charles Wypych à l'ICSN.¹⁵⁸ Deux conditions réactionnelles ont été testées : la première dans un mélange biphasique dichlorométhane/acide citrique (1,2:2) en présence de glutaconaldéhyde de potassium et de butylamine n'a pas donné le produit désiré. Le deuxième essai a été réalisé en présence de TFA à température ambiante durant trente

¹⁵⁷ Putkonen, T.; Tolvanen, A.; Jokela, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6593. Wong, Y.-S.; Marazano, C.; Gnecco, D.; Génisson, Y.; Chiaroni, A.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 729.

¹⁵⁸ (a) Wypych, J.-C.; Nguyen, T. M.; Benechie, M.; Marazano, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1169–1172. (b) Nguyen, T.; Peixoto, S.; Ouairy, C.; Nguyen, T.; Bénéchie, M.; Marazano†, C.; Michel, P. *Synthesis* **2009**, 2010, 103–109.

minutes. Le *N*-butyl-2-méthylaminopentadiénal **67** a été obtenu grâce à ce procédé avec un rendement de 58 % (Schéma 30).

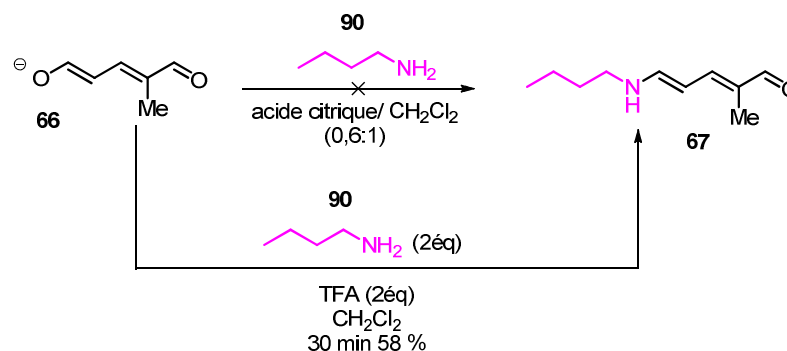


Schéma 31 : synthèse du composé *N*-butyl-2-méthylaminopentadiénal **63**

Nous avons ainsi développé la synthèse de trois composés potentiellement dinucléophiles qui seront utilisés par la suite pour des essais de condensation. Nous ajouterons un dernier composé dinucléophile commercial le 3-oxoglutarate de diméthyle.¹⁵⁹

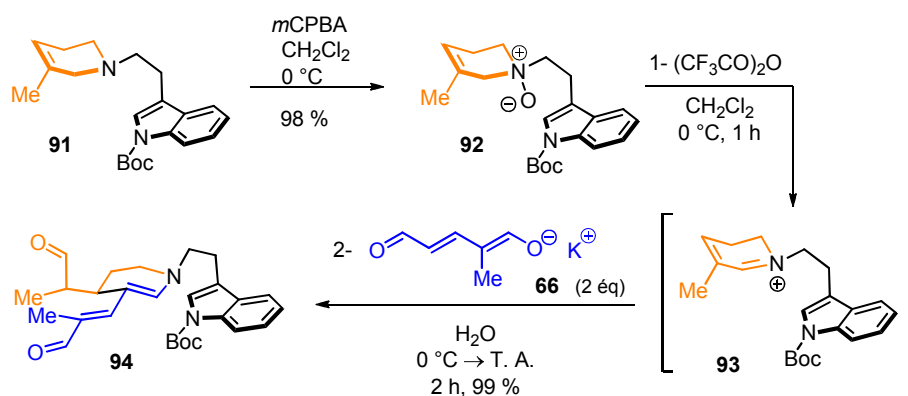
IV.4 Essais de condensation biomimétique

IV.4.1 Condensation du glutaconaldéhyde

IV.4.1.1 Cadre de l'étude et rappels bibliographiques

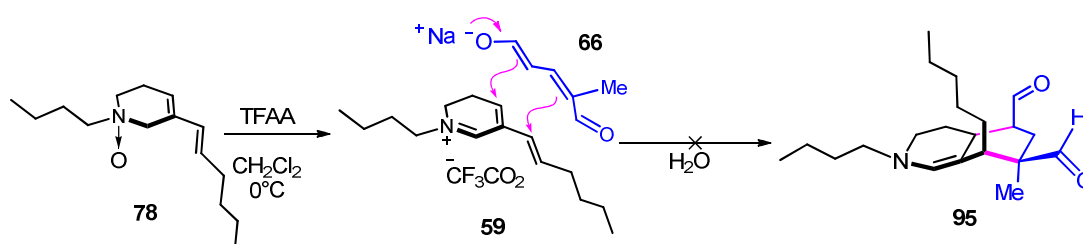
Les réactions de condensation de cette partie ont été inspirées par les travaux réalisés sur les molécules de la famille des manzamines notamment réalisés dans notre laboratoire. En effet pour la synthèse biomimétique des manadomanzamines la condensation du sel de glutaconaldéhyde sur un sel de dihydropyridinium **93** avait été réalisée. Le sel de dihydropyridinium formé après traitement à l'anhydride trifluoroacétique a été mis en présence de deux équivalents de glutaconaldéhyde de potassium **66** en présence d'une quantité catalytique d'eau. La réaction a permis de former le composé **94** possédant un aldéhyde aliphatique et un motif aminopentadiénal (Schéma 32).

¹⁵⁹ Hubbard, J. S.; Harris, T. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2566–2570.


 Schéma 32 : exemple d'addition du glutaconate de potassium **62**

IV.4.1.2 Addition de nucléophiles sur un dérivé pyridinium

Nous avons donc transposé ces conditions à notre synthèse. Deux équivalents de glutaconaldéhyde de potassium **66** ont été ajoutés (et une quantité catalytique d'eau) après la formation *in situ* du dihydropyridinium par une réaction de Polonovski-Potier directement à partir du *N*-oxyde **78**. Le premier équivalent de glutaconaldéhyde de potassium servant à neutraliser l'acide trifluoroacétique et le second pour l'addition. Malheureusement nous n'avons pas réalisé l'addition sur le dihydropyridinium et le produit de départ n'a pas été récupéré démontrant que le dérivé pyridinium ne s'est pas formé (Schéma 33).


 Schéma 33 : essai de condensation du glutaconate de potassium **66** sur le dihydropyridinium **59**

IV.4.2 Condensation de l'aminopentadiène 67

L'étude de l'addition de l'aminopentadiène **67** sur des sels de dihydropyridinium a été étudiée par Sinigaglia *et al.* dans le but de former le cœur de l'halicyclamine A.¹⁶⁰ Nous nous sommes inspirés de ces travaux pour réaliser la condensation de l'iminium **59** directement obtenu par réaction de Polonovski-Potier (sans piégeage). Dans le dichlorométhane : l'aminopentadiène **67** a été additionné en présence de tamis moléculaire 4 Å. Malheureusement, après une nuit à température ambiante le produit réaromatisé **98** issu de l'oxydation de la dihydropyridine est l'unique produit obtenu (Schéma 34).

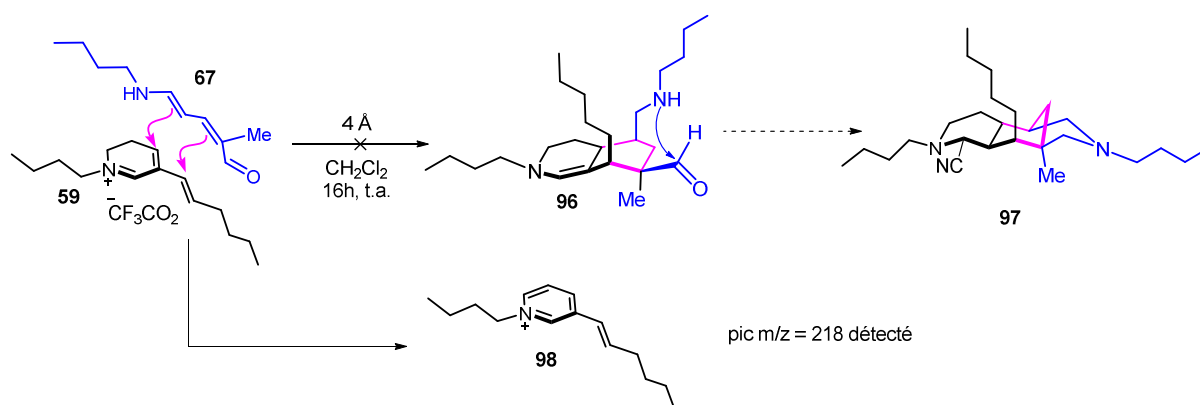


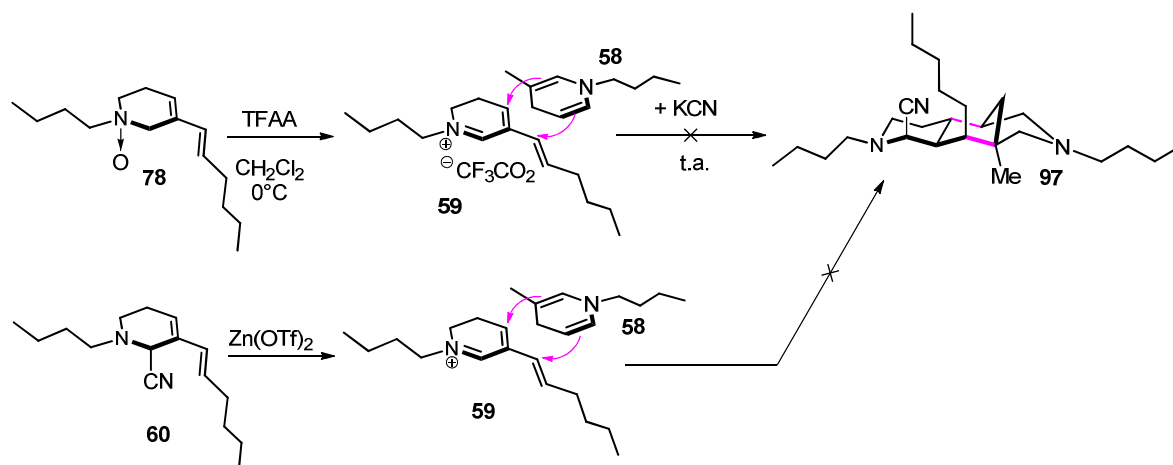
Schéma 34 : essai de condensation de l'aminopentadiène **67** avec le pyridinium **59**

IV.4.3 Condensation de la dihydropyridine

De la même manière que précédemment le sel de dihydropyridinium **59** a été préparé *in situ* par réaction de Polonovski-Potier. La dihydropyridine **58** a directement été mise en réaction à température ambiante.¹⁶¹ Après une nuit, le produit de condensation ne s'est pas formé. De plus le sel de dihydropyridinium **59** n'a pas été récupéré du fait de son instabilité (Schéma 35). La même réaction a été tentée à partir du composé de 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60**. En effet en présence de triflate de zinc le sel de dihydropyridinium **59** a été libéré et mis en réaction avec la dihydropyridine n'aboutissant pas au jour d'aujourd'hui à la formation du produit désiré.

¹⁶⁰ (a) Sinigaglia, I.; Nguyen, T. M.; Wypych, J.-C.; Delpech, B.; Marazano, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3594–3597

¹⁶¹ Han-ya, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4884–4887.


 Schéma 35 : essai de condensation de la dihydropyridine **58** avec le dihydropyridinium **59**

IV.4.4 Condensation du diméthyl-1,3-dicarboxylate

IV.4.4.1 Cadre de l'étude

L'équipe du professeur Husson a étudié l'alkylation des sels de dihydropyridinium et la sélectivité des positions 2 et 4 au cours de ce type d'addition.⁴³ Il a été montré que cette sélectivité dépendait de la nature du nucléophile. Ainsi les anions de type malonate s'additionnent régiosélectivement en position 4 sur le composé **99** pour donner le produit **101**. Enfin l'énamine s'équilibre en iminium et est neutralisé intramoléculairement afin de donner un produit bicyclique **102** (Schéma 36).

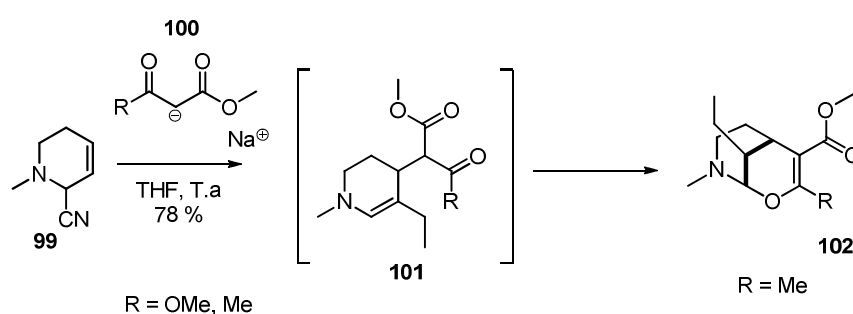


Schéma 36 : addition sélective des anions de type malonate

Plus récemment des travaux réalisés sur la synthèse du cœur de la madangamine C (figure 8) par Tong *et al.* ont renforcé ces résultats.¹⁶² L'addition du 3-oxoglutarate de diéthyle **104** sur le sel de dihydropyridinium dans le THF à température ambiante pendant 16 heures avait conduit à la formation de trois composés.

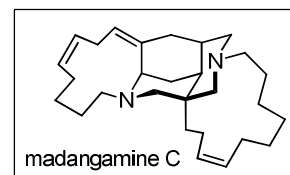


Figure 18

Trois adduits **105a**, **105b** et **105c** avaient donc été isolés avec un ratio de 42:27:31 (Schéma 37). Nous nous sommes donc inspirés de cette synthèse pour l'addition du 3-oxoglutarate de diéthyle **98**.

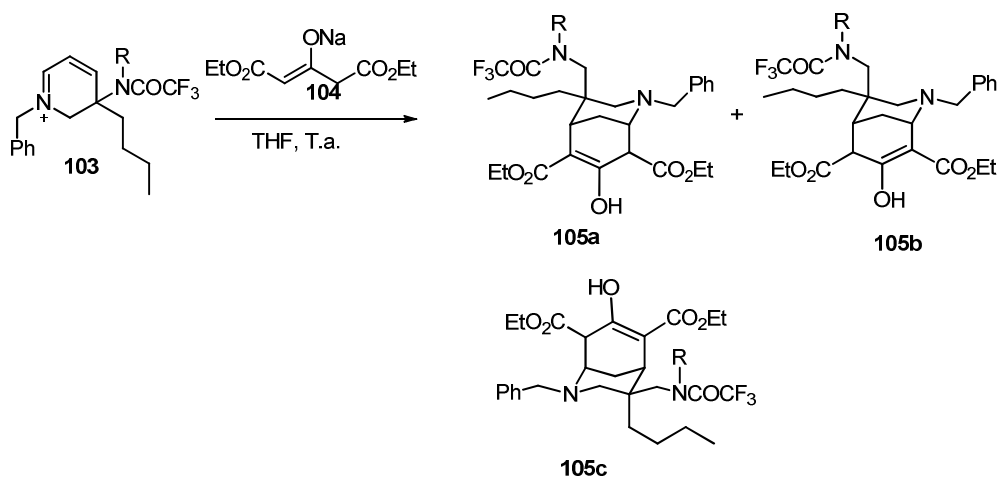


Schéma 37 : double addition du 3-oxoglutarate de diéthyle

IV.4.4.2 Essais de condensation

* Addition du 3-oxoglutarate de diméthyle **68**

Dans le cadre de cette étude nous avons décidé d'étudier l'addition du 3-oxoglutarate de diméthyle **68** sur la 2-cyano-Δ³-pipéridine **60** dans le THF, en présence d'un acide de Lewis, le triflate de zinc, associé à l'hydruire de sodium (Schéma 38).

¹⁶² Tong, H. M.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Bénéchie, M.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2437–2440.

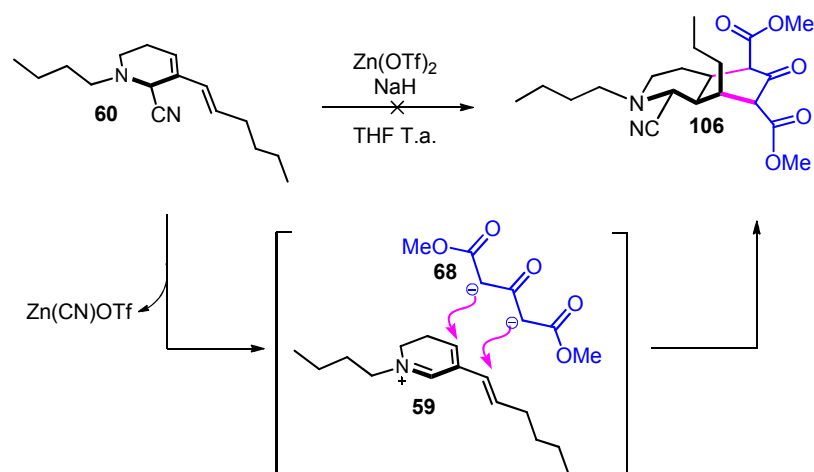


Schéma 38 : essai de condensation du 3-oxoglutarate de diméthyle **68**

Ce premier essai n'a pas abouti à la formation du produit de double addition. Cependant, le produit de départ ayant disparu nous pouvons supposer que la régénération de l'iminium **55** s'est produite, mais en l'absence d'addition il s'est probablement dégradé du fait de son instabilité. Nous avons également testé l'addition sur le pyridinium formé après la réaction de Polonovski-Potier sans le piégeage aux ions cyanures. Différentes bases ont été utilisées dont le DBU, NaOMe. Avec systématiquement un retour à l'aromaticité suite à une oxydation du substrat (Schéma 39).

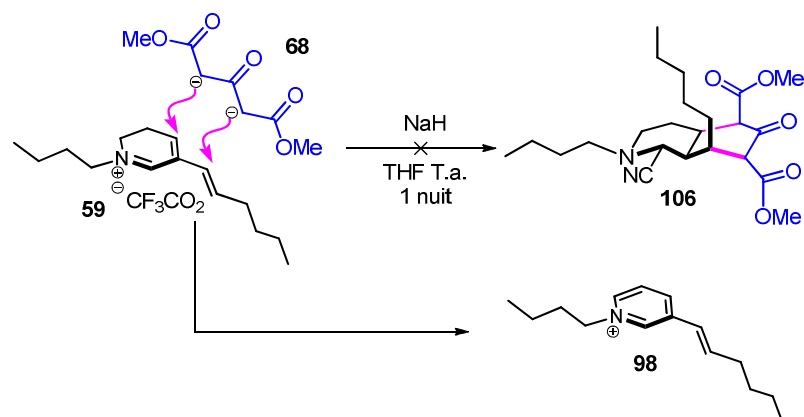


Schéma 39 : autres essais de condensation à la suite de la réaction de Polonovski-Potier

Une optimisation de la réaction est en cours d'étude dans notre laboratoire. L'accès aux intermédiaires de synthèse ayant pris beaucoup de temps nous n'avons pas pu réaliser plusieurs essais permettant d'accéder aux produits d'intérêt.

V. Conclusion et perspectives

↪ Au cours de ce chapitre, nous avons étudié la synthèse du cœur tricyclique de l'haliclonine A. Nous avons décrit la préparation d'une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60** en six étapes et de trois composés dinucléophiles : le glutaconaldéhyde de potassium **66**, le *N*-butyl-2-méthylaminopentadiénal **67** et la 1-butyl-3-méthyl-1,4-dihydropyridine **58**. Un composé commercial, le 3-oxoglutarate de diméthyle **68** a également été utilisé pour cette étude.

↪ Nous avons pu grâce à la réaction de métathèse d'ényne couplée à une métathèse croisée construire un cycle pipéridine possédant un système conjugué en C-4 et C-7. Après une réaction de Polonovski- Potier et un piégeage par un cyanure, le composé **61** a permis d'obtenir une 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60** intermédiaire clé de notre synthèse.

↪ Les essais de formation du cœur tricyclique ont ensuite été réalisés avec la 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60**, mais aussi directement à partir du pyridinium issu de la réaction de Polonovski-Potier. Cependant, seul le produit de réaromatisation du pyridinium a été observé.

↪ En résumé, les essais effectués en vue de mimer le squelette tricyclique de l'haliclonine A n'ont pas permis d'obtenir les résultats escomptés. Les conditions réactionnelles sont en cours d'étude avec un doctorant dans les meilleurs délais afin d'ajouter les composés dinucléophiles sur le 5,6- dihydropyridinium **59** instable.

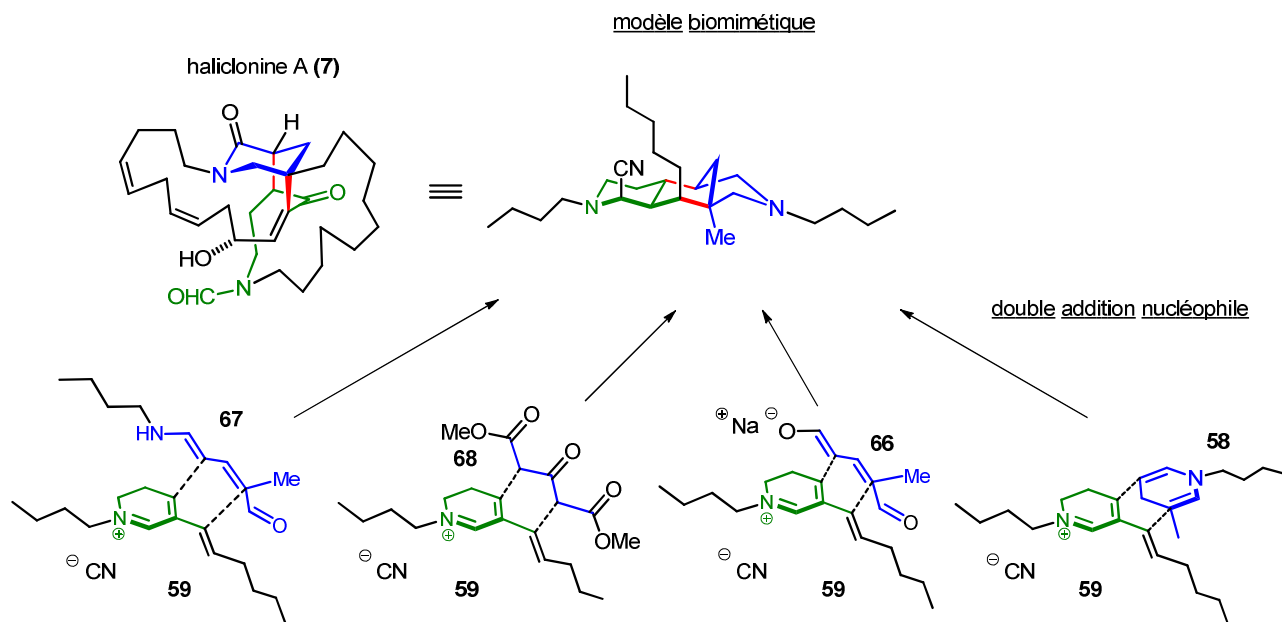


Schéma 40 : récapitulatif des composés synthétisés et des additions testées afin de mimer le cœur de l'haliclonine A

✎ Afin de favoriser la double addition nucléophile, la synthèse d'un composé **107** similaire au composé **61** déjà préparé et possédant un groupement carbonyle sur sa chaîne latérale permettrait de former un double accepteur de Michael. Cet intermédiaire pourrait être obtenu toujours par métathèse d'ényne, mais cette fois-ci croisée avec l'acroléine au lieu de l'hex-1-ène. Ce système conjugué faciliterait la double addition nucléophile souhaitée afin de mimer le cœur tricyclique de l'haliclonine A.

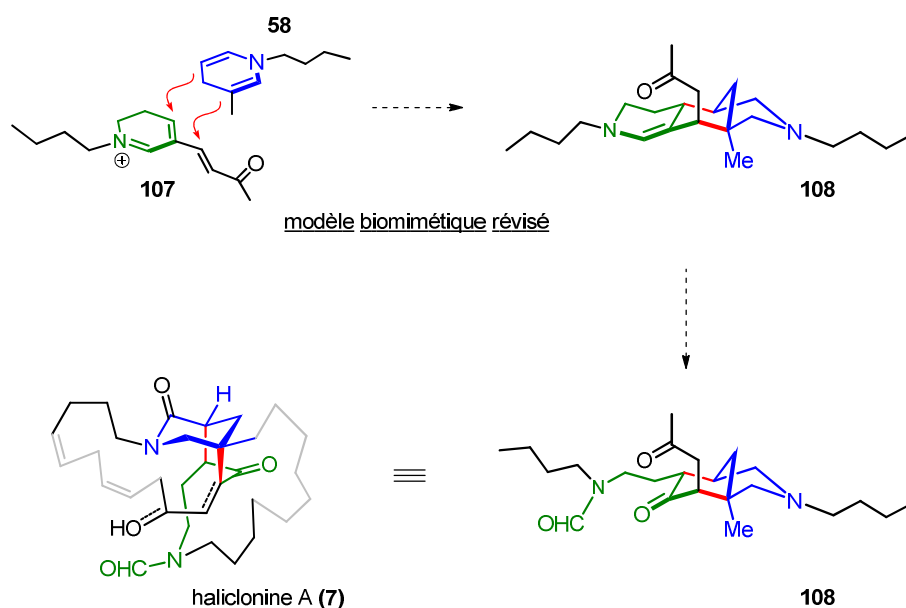
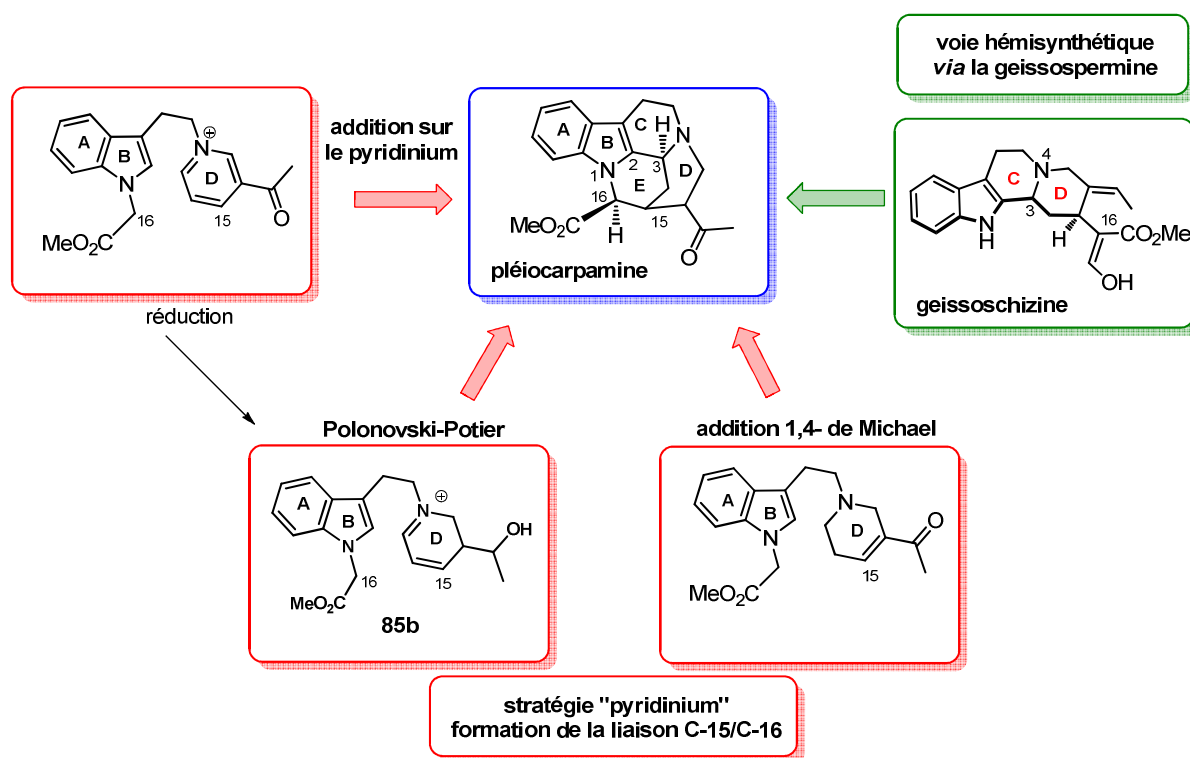


Figure 19 : addition sur un double accepteur de Michael

Au cours de ces deux chapitres, nous avons abordé la synthèse biomimétique de deux alcaloïdes de structure originale : la bipléiophylline et l'haliclone A.

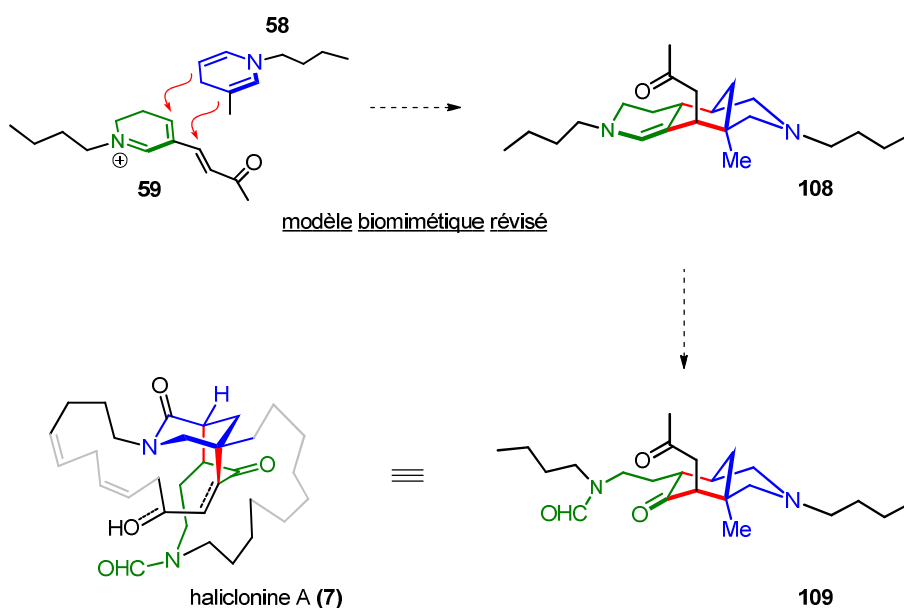
Dans le **chapitre 1**, nous nous sommes intéressés aux alcaloïdes *bis*-indoliques présents dans les plantes du genre *Alstonia* plus particulièrement à la bipléiophylline. Nous avons développé une stratégie générale de synthèse biomimétique de la bipléiophylline consistant i) à la synthèse de l'unité indolique pléiocarpamine et ii) à l'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque. L'accès au squelette complexe de la pléiocarpamine a été étudié selon plusieurs stratégies de synthèse totale mais également par hémisynthèse. La « stratégie pyridinium » développée à la fin de cette étude a abouti à la synthèse de précurseurs comportant tous les carbones nécessaires à la construction du squelette de la bipléiophylline. Une seconde stratégie hémisynthétique à partir de la geissospermine est également une piste pour obtenir la pléiocarpamine, ces deux molécules possédant de nombreux éléments structuraux en commun.



Chapitre 1 : voies de synthèse à étudier

Des essais d'assemblages de la plateforme aromatique ont été réalisés en parallèle sur un modèle simplifié de la bipléiophylline mais n'ont pas abouti à la formation du complexe désiré. Toutefois les conditions d'oxydation de la plateforme aromatique ont été déterminées et caractérisées par voie électrochimique.

Le **chapitre 2** concernait la synthèse biomimétique du cœur tricyclique de l'haliclونine A, composé de type manzamine. La synthèse du modèle biomimétique du cœur central de l'haliclونine A a été imaginée à partir de la 2-cyano- Δ^3 -pipéridine **60** ainsi que quatre composés dinucléophiles tels que le glutaconaldéhyde de potassium **66**, le *N*-butyl-2-méthylaminopentadiénal **67**, la 1-butyl-3-méthyl-1,4-dihydropyridine et le 3-oxoglutarate de diméthyle **68**. Les essais réalisés n'ont pas permis d'obtenir l'addition nucléophile sur le sel de dihydropyridinium **59** mais les études se poursuivent au laboratoire. Afin de favoriser cette addition, la synthèse d'un précurseur correspondant à un double accepteur de Michael peut être envisagée.



Chapitre 2 : addition sur un double accepteur de Michael

Généralités

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de gel de silice de 0,2 mm d'épaisseur sur support d'aluminium (Merck, TLC Silicagel 60 F₂₅₄). Après élution, les plaques sont observées sous lumière ultra-violette (254 et 366 nm) puis révélées par trempage dans le réactif de Dragendorff ou dans la vanilline sulfurique suivi d'un léger chauffage.

La purification des produits est réalisée par chromatographie dite "flash" sur colonne de gel de silice. Le support utilisé est le gel de silice Geduran® Si 60 (40-63 µm).

Les analyses par résonance magnétique nucléaire (RMN) ont été réalisées en procédant aux expériences suivantes :

- ✓ Expérience à une dimension : ^1H , ^{13}C , Jmod (J Modulation Spin Echo)
- ✓ Expérience à deux dimensions : COSY (*Correlated Spectroscopy*), HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*), NOESY (*Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy*)

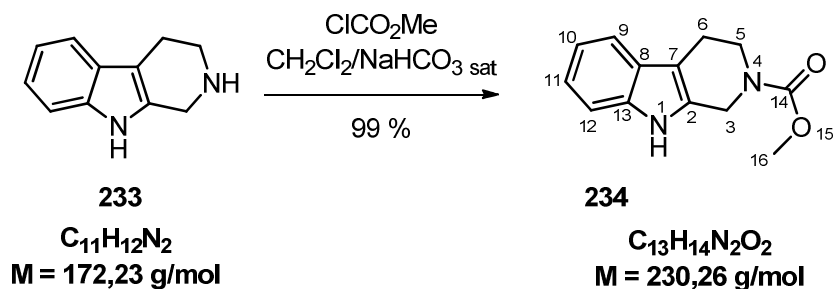
Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été réalisés sur un spectromètre BRUCKER (300 MHz et 400 MHz pour la RMN ^1H et 75 et 100 MHz pour la RMN ^{13}C). Les spectres sont décrits des champs faibles vers les champs forts. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) avec calibration par rapport au pic de solvant résiduel. Les constantes de couplage (J) sont indiquées en Hertz (Hz). Les abréviations utilisées pour indiquer la multiplicité des signaux sont : s, d, t, q, m, dd, dt,... et désignent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quadruplet, un multiplet, un doublet de doublet, et un doublet de triplet.

Les spectres infra-rouge ont été réalisés sur un spectromètre BRUCKER VECTOR 22 et les nombres d'ondes sont exprimés en cm^{-1} . Les échantillons ont été déposés en solution dans le chloroforme ou le méthanol, puis le solvant a été évaporé pour permettre la formation d'un film uniforme sur la cellule.

Les spectres de masse ont été réalisés au Service d'Analyse des Médicaments et des Métabolites et enregistrés sur un spectromètre Esquire-LC Brucker utilisant une source électrospray (ESI) ou ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI) selon les molécules à analyser et une trappe ionique comme analyseur. Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés à l'Institut Lavoisier de Versailles enregistrés sur un spectromètre Xevo Q-TOF Waters utilisant une source électrospray et au laboratoire de pharmacognosie sur un spectromètre LCT Premier couplé à une HPLC Alliance 2695-Waters.

Les ions sont détectés suivant leur rapport m/z .

• 1,2,3,4-tétrahydro-beta-carboline-2-carboxylate de méthyle (234)



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **233** (500 mg – 2,9 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) est ajoutée une solution saturée de NaHCO_3 (10 mL) et du chloroformate de méthyle (286 μL – 3,7 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis la phase organique est décantée, lavée par de l'eau ($3 \times 10 \text{ mL}$), séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous pression réduite pour donner le composé **234** (660 mg – 99 %).

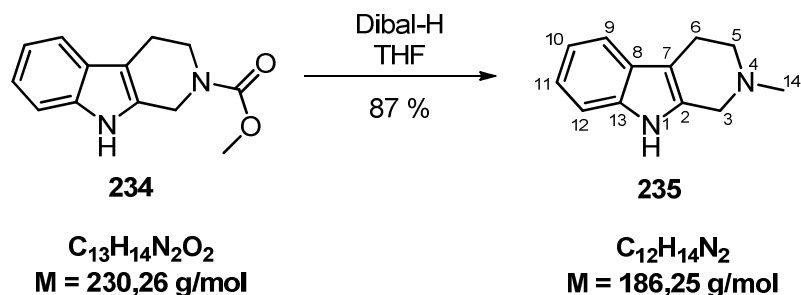
- **Aspect :** solide marron amorphe
- **R_f** = 0,61 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1)
- **HR ESI :** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 253,0948 ; calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$: 230,1055

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
7,9	s	-	1H	H-1
7,41	d	$J = 7,4 \text{ Hz}$	1H	H-9
7,25	d	$J = 7,9 \text{ Hz}$	1H	H-12
7,12 – 7,01	massif	-	2H	H-10 et H-11
4,62	s élargi	-	2H	H-3
3,86	s	-	2H	H-5
3,69	s	-	3H	H-16
2,75	t	$J = 4,5 \text{ Hz}$	2H	H-6

RMN ^{13}C Jmod (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 176,1 (C-14) ; 136,1 (C-13) ; 130,3 (C-2) ; 127,0 (C-8) ; 121,9 (C-11) ; 119,6 (C-10) ; 117,9 (C-9) ; 110,8 (C-12) ; 107,0 (C-7) ; 52,8 (C-16) ; 42,1 (C-5 et C-3) ; 21,4 (C-6).

• 2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline (235)



• Protocole expérimental :

À une solution de carbamate **234** (160 mg – 0,69 mmol) dans le THF (5 mL) à 0°C est ajoutée goutte à goutte une solution Dibal-H 1M dans le THF (2,72 mL – 2,76 mmol). Le mélange est remonté à température ambiante et agité pendant 2 heures. Le milieu est neutralisé par de l'eau (15 mL) et extrait par du dichlorométhane (3 × 10 mL). Les phases organiques sont réunies, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice en éluant par un mélange CH₂Cl₂/MeOH (99 : 1 → 92 : 8) pour donner le composé **235** (110 mg – 87%).

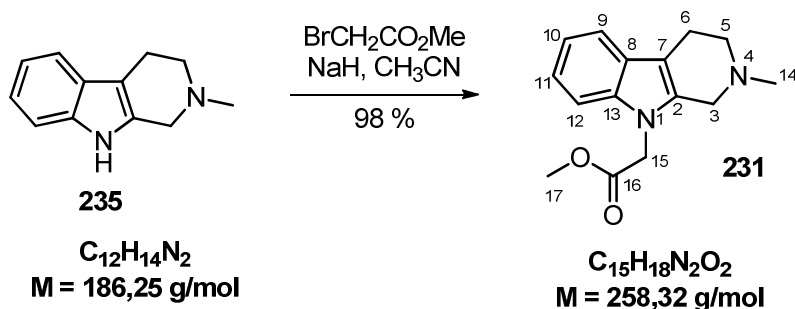
- **Aspect** : solide beige amorphe
- **R_f** = 0,24 (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5)
- **IR** (film) ν_{max} : 3145, 2281, 1452, 1289 cm⁻¹
- **HR ESI** : m/z [M+H]⁺ : 187,1237 ; calculée pour C₁₃H₁₄N₂⁺ 187,1230

RMN ¹H (300 MHz, méthanol-d₄) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
8,00	s élargi	-	1H	H-1
7,38	d	$J = 6,7$ Hz	1H	H-9
7,21	d	$J = 6,7$ Hz	1H	H-12
7,08 – 6,98	massif	-	2H	H-10 et H-11
3,47	m	-	2H	H-3
2,75	massif	-	5H	H-5 et H-14
2,41	m	-	2H	H-6

RMN ¹³C Jmod (75 MHz, méthanol-d₄) - δ (ppm) : 138,4 (C-13) ; 127,3 (C-8) ; 126,2 (C-2) ; 123,5 (C-11) ; 120,7 (C-10) ; 119,1 (C-9) ; 112,5 (C-12) ; 106,4 (C-7) ; 53,9 (C-3) ; 52,3 (C-5) ; 42,4 (C-14) ; 19,9 (C-6).

• 2-(2-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline-9-yl)acétate de méthyle (**231**)



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **235** (886 mg – 4,76 mmol) dans l'acétonitrile (48 mL), a été ajouté de l'hydruure de sodium préalablement dégraissé (457 mg – 19,0 mmol) puis le bromoacétate de méthyle (1,1 mL – 5,71 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le résidu obtenu est ensuite concentré sous vide puis purifié par chromatographie flash et éluée par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100 : 0 → 92 : 8) pour donner le produit **231** (1,21 g – 98 %).

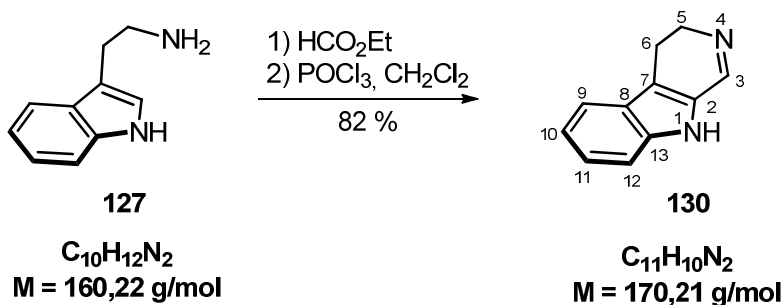
- **Aspect :** poudre beige
- **R_f** = 0,51 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 90 : 10)
- **IR** (film) : 2954, 2851, 1739, 1657, 1465, 1209 $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$
- **SM (ESI /MeOH) :** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259,14

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
7,73	d	$J = 8,3 \text{ Hz}$	1H	H-9
7,40	td	$J = 7,9 \text{ Hz}$ $J = 1,4 \text{ Hz}$	1H	H-11
7,22	d	$J = 7,9 \text{ Hz}$	1H	H-12
7,18	t	$J = 7,6 \text{ Hz}$	1H	H-10
5,27	s	-	2H	H-15
3,72	s	-	3H	H-17
3,35	s	-	2H	H-3
3,27	t	$J = 8,0 \text{ Hz}$	2H	H-6
2,86	m	-	2H	H-5
2,49	s	-	3H	H-14

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) - δ (ppm) : 169,4 (C-16) ; 139,8 (C-13) ; 131,1 (C-2) ; 129,5 (C-7) ; 128,0 (C-11) ; 126,6 (C-8) ; 121,6 (C-9) ; 121,2 (C-10) ; 109,9 (C-12) ; 58,7 (C-5) ; 58,4 (C-3) ; 52,6 (C-17) ; 46,2 (C-15) ; 42,4 (C-14) ; 22,5 (C-6).

• 3,4-dihydro-β-carboline (130)



• **Protocole expérimental :**

Une solution de tryptamine **127** (2,50 g – 15,6 mmol) dans le formate d'éthyle (20 mL) est portée à reflux pendant 16 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dissous dans le chloroforme (30 mL). La phase organique est lavée par une solution aqueuse de HCl 2M (10 mL) puis par une solution saturée de NaHCO₃ (20 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans le dichlorométhane (15 mL) puis du POCl₃ (1,50 mL – 16,0 mmol) est ajouté goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans l'eau (30 mL). La phase aqueuse est lavée avec de l'éther diéthylique (15 mL) puis alcalinisée avec une solution aqueuse de NH₃ à 25 % et extraite par du dichlorométhane (2 × 30 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous pression réduites pour donner le produit **130** (2.17 g – 82 %).

- **Aspect :** poudre jaune amorphe
- Données spectrales identiques à la littérature¹⁶³
- R_f = 0,51 (CH₂Cl₂/MeOH, 90 : 10)
-

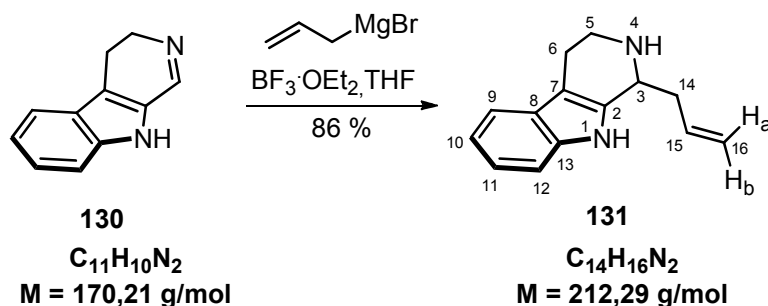
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) - δ (ppm) : 151,5 (C-3) ; 136,6 (C-13) ; 131,5 (C-2) ; 128,4 (C-8) ; 123,6 (C-11) ; 119,6 (C-10) ; 119,2 (C-9) ; 113,7 (C-12) ; 112,4 (C-7) ; 48,1 (C-5) ; 18,7 (C-6).

¹⁶³ Dong, G.; Sheng, C.; Wang, S.; Miao, Z.; Yao, J.; Zhang, W. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7521 – 7531

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
11,25	s	-	1H	H-1
8,36	s	-	1H	H-3
7,56	d	$J = 8,0$ Hz	1H	H-9
7,41	d	$J = 8,2$ Hz	1H	H-12
7,19	t	$J = 7,8$ Hz	1H	H-11
7,05	t	$J = 7,5$ Hz	2H	H-10
3,78	t	$J = 8,5$ Hz	2H	H-5
2,80	t	$J = 8,6$ Hz	2H	H-6

• 1-allyl-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline (131)



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **130** (480 mg – 2.80 mmol) dans le THF (10 mL) à -30 °C est ajouté $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,36 mL – 2,80 mmol). Après 10 minutes d'agitation, une solution de bromure d'allylmagnésium dans l'éther (1.0 M – 8.5 mL – 8.5 mmol) est ajoutée sur une période de 45 minutes. À la fin de l'ajout, l'agitation est maintenue pendant 2 heures à -30 °C, puis le milieu est neutralisé par une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (20 mL). La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle ($3 \times 20 \text{ mL}$). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash et élué par un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ (97 : 3) pour donner le produit **131** (475mg – 86 %).

- **Aspect :** poudre jaune inerte
- Données spectrales identiques à la littérature¹⁶⁴
- $R_f = 0,60$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 90 : 10)
- (film, $CHCl_3$) ν_{max} : 2952, 2840, 1670, 1452 cm^{-1}

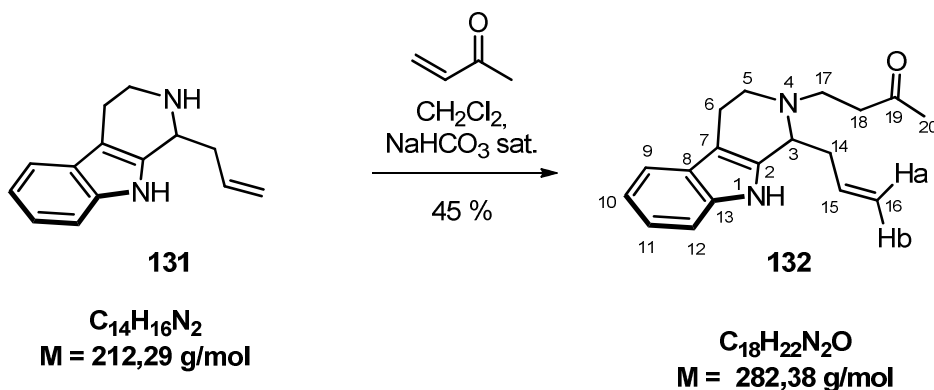
RMN ^{13}C Jmod (75 MHz, $CDCl_3$) - δ (ppm) : 135,8 (C-13) ; 135,6 (C-15) ; 135,1 (C-2) ; 127,3 (C-8) ; 121,6 (C-11) ; 119,4 (C-10) ; 118,5 (C-9) ; 118,1 (C-16) ; 110,7 (C-12) ; 109,4 (C-7) ; 52,0 (C-3) ; 42,7 (C-14) ; 39,6 (C-5) ; 22,6 (C-6).

¹⁶⁴ Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin S.F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547-6561.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
7,96	s	-	1H	H-1
7,49	d	$J = 7,5$ Hz	1H	H-9
7,31	d	$J = 7,6$ Hz	1H	H-12
7,15	t	$J = 7,2$ Hz	1H	H-11
7,11	t	$J = 7,2$ Hz	1H	H-10
5,94	td	$J = 16,9$ Hz $J = 7,2$ Hz	1H	H-15
5,25	d	$J = 16,1$ Hz	1H	H-16a
5,21	d	$J = 10,4$ Hz	1H	H-16b
4,17	s élargi	-	1H	H-3
3,37	d élargi	$J = 12,2$ Hz	1H	H5
3,13 – 2,96	massif	-	3H	H-5 et H-14
2,58	t	$J = 6,5$ Hz	2H	H-6

• 1-allyl-N-(3-oxobutyl)-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline (132)



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **131** (830 mg – 3,90 mmol) dans un mélange biphasique composé de chloroforme (15 mL) et d'une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (15 mL) est ajouté la méthylvinylcétone (0,60 mL – 4,7 mmol). Après 2 heures d'agitation à température ambiante la phase organique est décantée, séchée sur Na_2SO_4 filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur silice et élué par un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ (99 : 1) pour donner le composé **132** (500 mg – 45 %).

- **Aspect :** solide jaune amorphe
- **IR :** données manquantes
- **HR ESI :** données manquantes

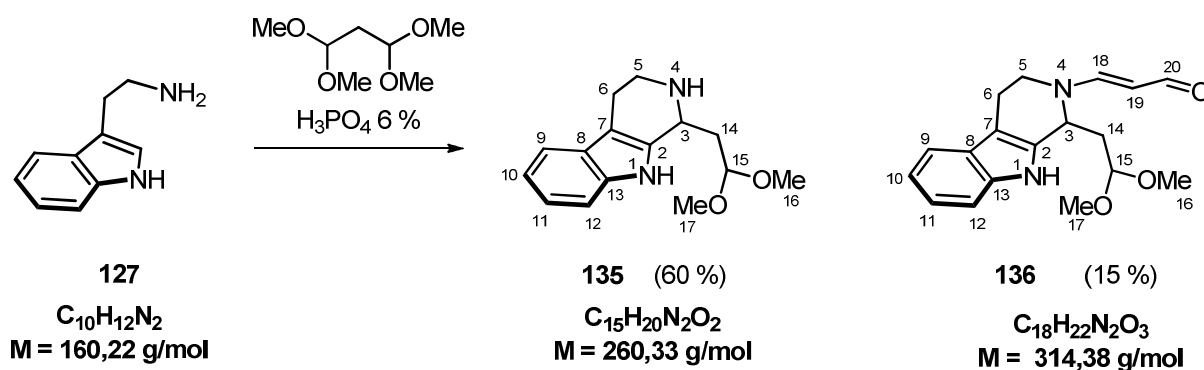
RMN ^{13}C Jmod (75 MHz, $CDCl_3$) - δ (ppm) : 208,4 (C-19) ; 136,1 (C-13) ; 135,7 (C-2) ; 134,9 (C-15) ; 127,1 (C-8) ; 121,5 (C-11) ; 119,3 (C-10) ; 117,8 (C-9) ; 117,1 (C-16) ; 110,7 (C-12) ; 108,1 (C-7) ; 57,4 (C-3) ; 48,0 (C-5) ; 45,4 (C-17) ; 42,6 (C-14) ; 38,4 (C-18) ; 30,2 (C-20) ; 18,5 (C-6).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
7.81	s	-	1H	H-1
7.50	d	$J = 7,5$ Hz	1H	H-9
7.31	d	$J = 7,5$ Hz	1H	H-12
7.16	tt	$J = 1,1$ Hz $J = 7,1$ Hz	1H	H-11
7.10	tt	$J = 1,1$ Hz $J = 7,1$ Hz	1H	H-10
5.97	dt	$J = 16,8$ Hz $J = 7,6$ Hz	1H	H-15
5.19	d	$J = 6,0$ Hz	1H	H-16b
5.15	s	-	1H	H-16a
3.73	t	$J = 6,5$ Hz	1H	H-3
3.20	ddd	$J = 5,4$ Hz $J = 8,6$ Hz $J = 13,4$ Hz	1H	H-17
2.95	dd	$J = 14,1$ Hz $J = 7,5$ Hz	3H	H-5 et H-17
2.83	m	-	1H	H-6
2.73 – 2.57	massif	-	4H	H-14 et H-18 H-6
2.50	dt	$J = 14,5$ Hz $J = 7,4$ Hz	1H	H-18
2.20	s	-	3H	H-20

• 1-(2,2-diméthoxyéthyl)-1,2,3,4-tétrahydro- β carboline (135)

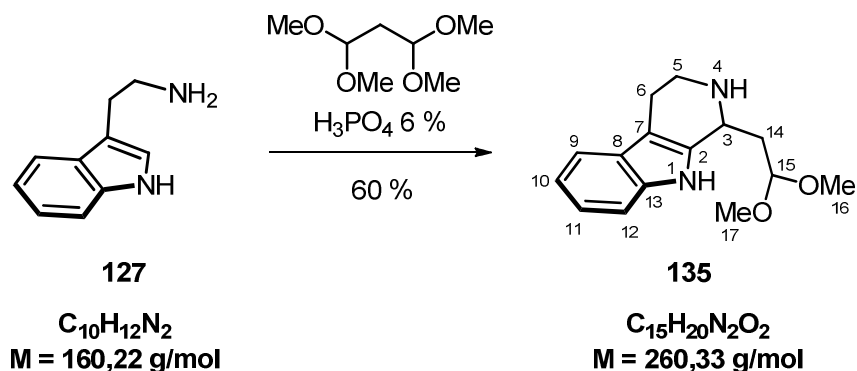
• 1-(2,2-diméthoxyéthyl)-N-(3-oxobutyl)-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline (136)



• Protocole expérimental :

À une solution de tryptamine **127** (5,00 g – 31,3 mmol) dans une solution de H_3PO_4 à 6 % (75 mL) est ajouté du tétraméthoxypropane (6,00 mL – 36,6 mmol). Après 16 heures d'agitation, une solution de Na_2CO_3 saturée est ajoutée jusqu'à un pH d'environ 10. La solution est ensuite extraite au dichlorométhane ($3 \times 75 \text{ mL}$). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ (100 : 0 \rightarrow 90 : 10) pour donner le produit **136** (1,47 g – 15 %) sous la forme d'un solide jaune et le produit **135** sous la forme d'une huile orange (2,79 g – 60 %).

• **1-(2,2-diméthoxyéthyl)-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline (135)**



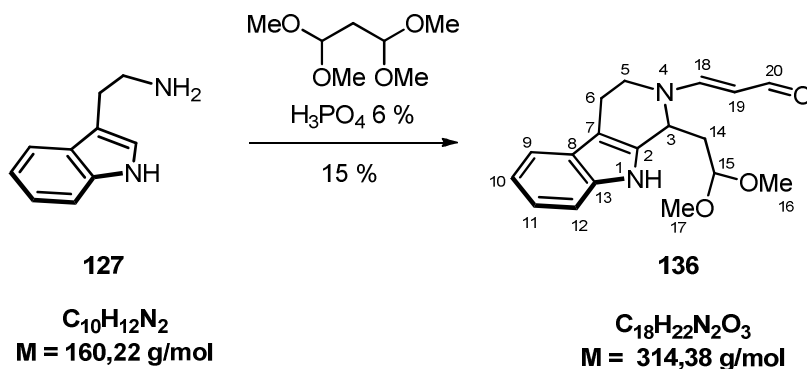
- **Aspect** : huile orange
- **R_f** = 0,49 (CH₂Cl₂/MeOH, 9 : 1)
- **IR** (film, CH₃Cl) ν_{\max} : 2941, 1603, 1121, 1062 cm⁻¹
- **HR ESI** : m/z [M+H]⁺ : 261,1599 ; calculée pour C₁₅H₂₁N₂O₂⁺ : 261,1603

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
8,70	s	-	1H	H-1
7,49	d	$J = 7,6 \text{ Hz}$	1H	H-9
7,31	d	$J = 7,9 \text{ Hz}$	1H	H-12
7,15	td	$J = 7,7 \text{ Hz}$ $J = 1,0 \text{ Hz}$	1H	H-11
7,09	td	$J = 7,7 \text{ Hz}$ $J = 1,0 \text{ Hz}$	1H	H-10
4,67	t	$J = 6,4 \text{ Hz}$	1H	H-15
4,19	dd	$J = 6,0 \text{ Hz}$	1H	H-3
3,48	s	-	3H	H-16
3,41	s	-	3H	H-17
3,32	dt	$J = 12,9 \text{ Hz}$ $J = 5,0 \text{ Hz}$	1H	H-5
3,05	dt	$J = 12,9 \text{ Hz}$ $J = 5,0 \text{ Hz}$	1H	H-5
2,71-2,79	massif	-	2H	H-6
2,18	m	$J = 6,0 \text{ Hz}$	1H	H-14
2,06	m	$J = 6,0 \text{ Hz}$	1H	H-14

RMN ¹³C Jmod (75 MHz, CDCl₃) - δ (ppm) : 135,8 (C-2) ; 135,5 (C-13) ; 127,3 (C-8), 121,3 (C-11) ; 119,0 (C-10) ; 117,9 (C-9) ; 110,8 (C-12) ; 108,5 (C-7) ; 103,5 (C-15) ; 54,7 (C-17) ; 52,7 (C-16) ; 49,2 (C-3) ; 42,4 (C-5) ; 38,5 (C-14) ; 22,6 (C-6).

• 1-(2,2-diméthoxyéthyl)-*N*-(3-oxobutyl)-1,2,3,4-tétrahydro- β -carboline (136)



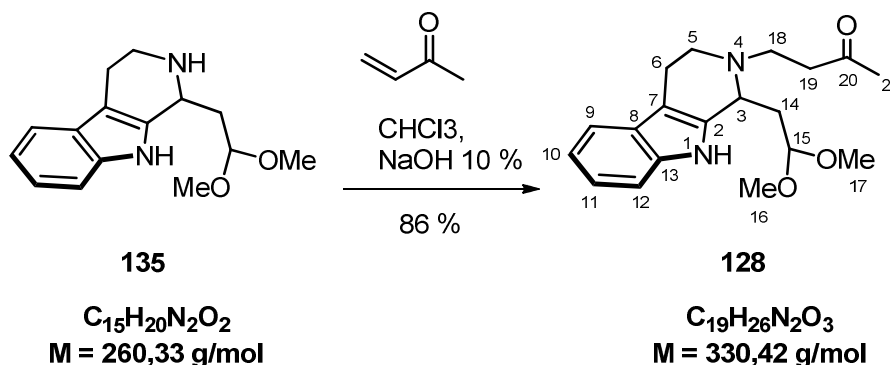
- **Aspect** : poudre jaune amorphe
- **R_f** = 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1)
- **IR** (film, CDCl₃) ν_{max} : 3210, 2930, 1601, 1120 cm⁻¹
- **SM (ESI/MeOH)** : m/z [M+Na]⁺ 337 et (APCI/MeOH) : m/z [M+H]⁺ 315

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
9,14	d	$J = 8,1 \text{ Hz}$	1H	H-20
7,47	d	$J = 7,8 \text{ Hz}$	1H	H-9
7,35	d	$J = 8,0 \text{ Hz}$	1H	H-12
7,18	t	$J = 7,9 \text{ Hz}$	1H	H-11
7,16	d	$J = 12,9 \text{ Hz}$	1H	H-18
7,11	t	$J = 7,8 \text{ Hz}$	1H	H-10
5,46	dd	$J = 12,9 \text{ Hz}$ $J = 8,0 \text{ Hz}$	1H	H-19
4,94	s	-	1H	H-3
4,56	t	$J = 5,0 \text{ Hz}$	1H	H-15
3,68-3,77	massif	-	2H	H-5
3,42	s	-	3H	H-17
3,39	s	-	3H	H-16
2,92-2,97	massif	-	1H	H-6
2,83-2,86	massif	-	1H	H-6
2,27	m	-	1H	H-14
2,17	m	-	1H	H-14

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) – δ (ppm) : 189,9 (C-20) ; 159,4 (C-18) ; 136,2 (C-13) ; 131,8 (C-2) ; 126,4 (C-8) ; 122,3 (C-11) ; 119,7 (C-10) ; 118,2 (C-9) ; 111,3 (C-12) ; 107,7 (C-7) ; 102,2 (C-15) ; 102,0 (C-19) ; 55,2 (C-17) ; 52,8 (C-16) ; 50,0 (C-3 et C-5) ; 36,8 (C-14) ; 22,3 (C-6).

• 1-(2,2-diméthoxyéthyl)-N-(3-oxobutyl)-1,2,3,4-tétrahydro-β-carboline (128)

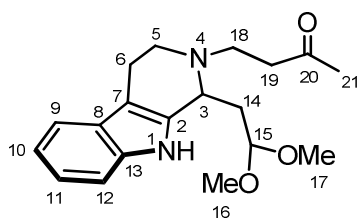


• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **135** (210 mg – 0,81 mmol) en solution dans le chloroforme (5 mL) est ajoutée une solution de soude à 10 % (5 mL) puis de la méthylvinylcétone (0,20 mL – 2,5 mmol). Le milieu est agité 16 heures à 40°C puis la phase organique est décantée, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange dichlorométhane/méthanol (92 : 8) pour donner le produit **128** (200 mg, rendement 80%).

- **Aspect :** huile orange
- $R_f = 0,84$ ($CH_2Cl_2/MeOH$, 92 : 8)
- **IR** (film, CH_3Cl) ν_{max} : 2941, 1603, 1121, 1062 cm^{-1}
- **HR ESI :** m/z $[M+H]^+$: 331,2024 ; calculée pour $C_{19}H_{27}N_2O_3^+$ 331,2022

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) – δ (ppm) : 208,3 (C-20) ; 135,8 (C-13) ; 135,5 (C-2) ; 127,3 (C-8) ; 121,3 (C-10) ; 119,0 (C-11) ; 117,9 (C-9) ; 110,8 (C-12) ; 108,5 (C-7) ; 103,5 (C-15) ; 55,2 (C-17) ; 54,7 (C-3) ; 53,0 (C-16) ; 52,7 (C-5) ; 49,2 (C-18) ; 42,4 (C-19) ; 38,5 (C-21) ; 36,8 (C-14) ; 22,6 (C-6).



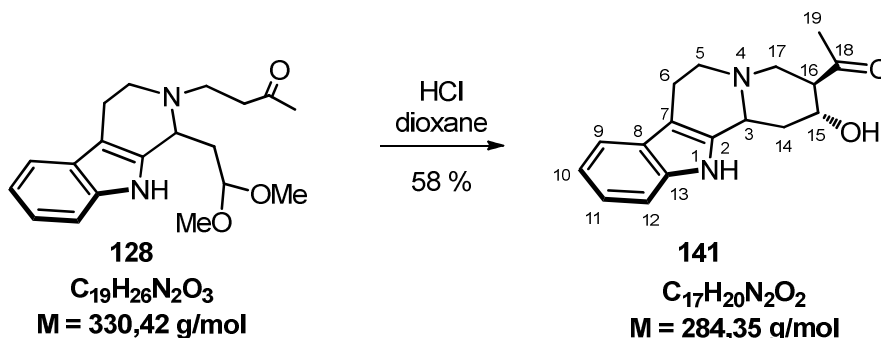
128

C₁₉H₂₆N₂O₃
M = 330,42 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
8,36	s	-	1H	H-1
7,48	d	J = 7,4 Hz	1H	H-5
7,29	d	J = 7,0 Hz	1H	H-8
7,12	t	J = 7,4 Hz	1H	H-7
7,09	t	J = 7,1 Hz	1H	H-6
4,64	t	J = 4,8 Hz	1H	H-1
3,79	t	J = 6,4 Hz	1H	H-14
3,47	s	-	3H	H-3
3,39	s	-	3H	H-16
3,16	m	-	1H	H-17
3,01 – 2,80	massif	-	4H	H-5
2,71 – 2,52	massif	-	3H	H-18 H-19
2,19	s	-	3H	H-5 H-6
2,16 – 1,93	m	-	2H	H-21

• 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-3-yl)-éthanone (**141**)

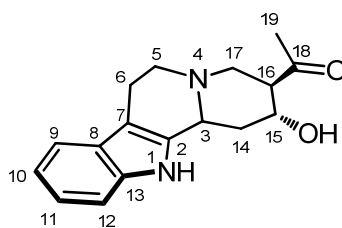


• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **128** (200 mg – 0,60 mmol) dans le dioxane (4,5 mL) est ajoutée goutte à goutte une solution d'acide chlorhydrique concentré (1,2 mL). Après 5 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est neutralisé par l'ajout d'une solution d'ammoniaque à 25 % jusqu'à atteindre un pH d'environ 10. Le dioxane est ensuite évaporé sous pression réduite puis le résidu est dilué dans du chloroforme (20 mL). La phase organique est décantée puis séchée sur Na_2SO_4 et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange dichlorométhane/méthanol (92 : 8) pour donner le produit **141** (100 mg – 58 %).

- **Aspect :** huile marron
- $R_f = 0,81$ (dichlorométhane/ méthanol 92 : 8)
- **IR** (film, CH_3Cl) ν_{max} : 3077, 2360, 2341, 1703 cm^{-1}
- **HR ESI :** m/z $[M+H]^+$: 285,1598 ; calculée pour $C_{17}H_{21}N_2O_2^+$ 285,1603

RMN ^{13}C (75 MHz, Méthanol- d_4) – δ (ppm) : 209,1 (C-19) ; 136,7 (C-13) ; 134,0 (C-2) ; 126,8 (C-8) ; 120,6 (C-10) ; 118,2 (C-11) ; 117,1 (C-9) ; 110,5 (C-12) ; 106,5 (C-7) ; 64,5 (C-15) ; 53,5 (C-3) ; 53,2 (C-16) ; 53,1 (C-5) ; 50,1 (C-17) ; 36,4 (C-14) ; 26,5 (C-19) ; 21,0 (C-6).



141

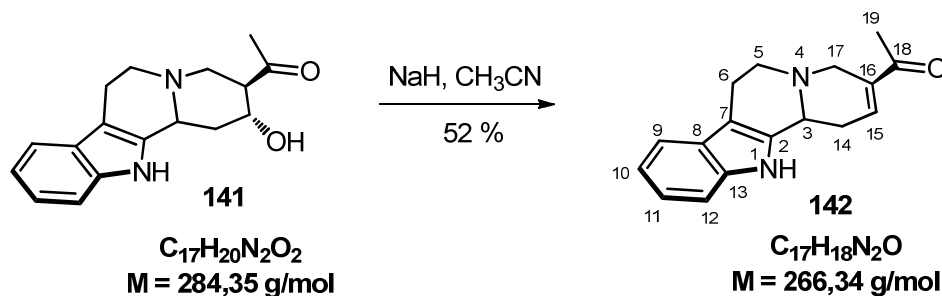
C₁₇H₂₀N₂O₂

M = 284,35 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, Méthanol-d₄):

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	intégration	attribution
7,40	d	<i>J</i> = 7,5 Hz	1H	H-9
7,30	d	<i>J</i> = 7,8 Hz	1H	H-12
7,10	t	<i>J</i> = 7,3 Hz	1H	H-10
6,97	t	<i>J</i> = 7,3 Hz	1H	H-11
4,68	s	-	1H	H-3
3,75	d	<i>J</i> = 12,0 Hz	1H	H-15
3,17	dd	<i>J</i> = 10,6 Hz <i>J</i> = 5,4 Hz	1H	H-16
3,03-2,88	massif	-	4H	H-6 et H-5
2,76	m	-	2H	H-17
2,47	dt	<i>J</i> = 13,5 Hz <i>J</i> = 2,9 Hz	1H	H-14
2,25	s	-	3H	H-19
1,84	td	<i>J</i> = 13,8 Hz <i>J</i> = 2,6 Hz	1H	H-14

• 1-(1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-3-yl)éthanone (**142**)



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **141** (62 mg – 0,22 mmol) dans l'acétonitrile (2,5 mL) est ajouté de l'hydruure de sodium préalablement dégraissé (21 mg – 0,88 mmol). Après 2 heures d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est ensuite dilué dans du dichlorométhane (5 mL) et lavé par de l'eau (5 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange dichlorométhane/ méthanol (95 : 5) puis cristallisé dans un mélange chloroforme/éther de pétrole (5 : 2) pour donner le produit **142** (30 mg – 51 %).

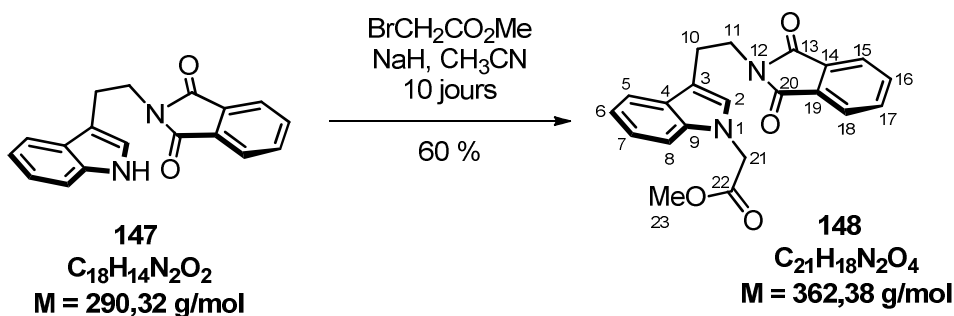
- **Aspect :** poudre blanche amorphe
- $R_f = 0,95$ (dichlorométhane/méthanol 9 : 1)
- **HR ESI :** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267,1498 ; calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}^+$: 267,1497

RMN ^{13}C (75 MHz, Méthanol- d_4) – δ (ppm) : 197,5 (C-18) ; 140,5 (C-16) ; 137,0 (C-13) ; 135,1 (C-2) ; 133,2 (C-15) ; 127,3 (C-8) ; 121,8 (C-11) ; 119,7 (C-10) ; 118,4 (C-9) ; 110,8 (C-12) ; 108,2 (C-7) ; 54,8 (C-3) ; 52,8 (C-5) ; 52,4 (C-17) ; 32,2 (C-14) ; 25,1 (C-19) ; 21,5 (C-6)

RMN ^1H (300 MHz, Méthanol- d_4) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage nJ (Hz)	intégration	attribution
7,42	d	$J = 7,6$ Hz	1H	H-9
7,31	d	$J = 8,0$ Hz	1H	H-12
7,09	t	$J = 7,16$ Hz	1H	H-10
7,04	t	$J = 7,3$ Hz	1H	H-11
4,68	s	-	1H	H-15
3,75	d	$J = 12,0$ Hz	1H	H-3
3,17	dd	$J = 10,6$ Hz $J = 5,4$ Hz	1H	H-5
3,03 – 2,88	massif	-	4H	H-17 H-5
2,66	m	-	2H	H-6
2,47	m	-	1H	H-14
2,26	s	-	3H	H-19
1,84	td	$J = 13,8$ Hz $J = 2,6$ Hz	1H	H-14

• Phtalimide de tryptamine (148)

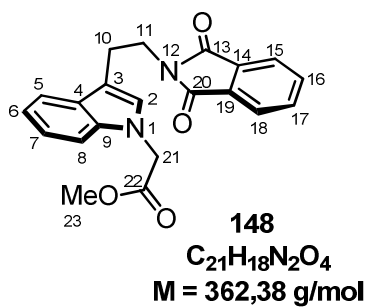


• **Protocole expérimental :**

À une solution de phtalimide de tryptamine **147** (100 mg – 0,34 mmol) dans l'acétonitrile (3,5 mL), est ajouté de l'hydruure de sodium préalablement dégraissé à l'éther de pétrole (16,3 mg– 0,68 mmol) puis du bromoacétate de méthyle (247 μL – 0,68 mmol). Après 10 jours d'agitation à 60°C le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange (CH_2Cl_2 / toluène/cyclohexane 50 : 25 : 25 \rightarrow 100 : 0 : 0) pour donner le composé **148** (73 mg – 60 %).

- **Aspect** : poudre blanche amorphe
- **R_f** = 0,30 (CH_2Cl_2)
- **IR** (solide) ν_{max} : 2955, 1741, 1705, 1469, 1396, 1221, 1115, 988 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 385,1165 ; calculé pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}^+$ 385,1164

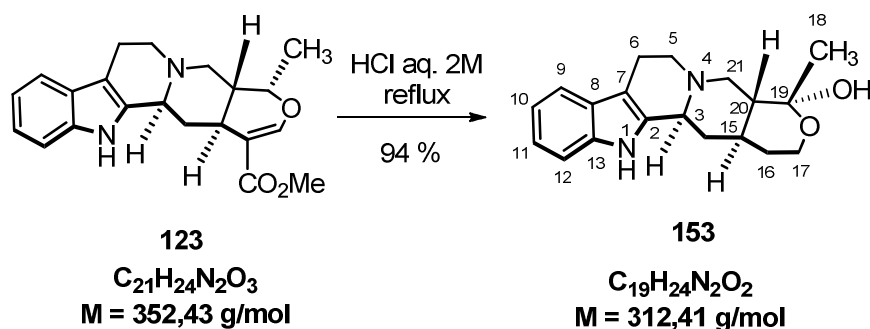
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 168,4 (C-22) ; 165,1 (C-20 et C-13) ; 136,2 (C-9) ; 133,9 (C-16 et C-17) ; 132,2 (C-14 et C-19) ; 127,4 (C-4) ; 123,2 (C-2) ; 122,1 (C-15 et C-18) ; 122,0 (C-7) ; 119,5 (C-6) ; 118,9 (C-5) ; 112,4 (C-3) ; 111,1 (C-8) ; 55,1 (C-21) 43,5 (C-23) ; 38,5 (C-11) ; 24,4 (C-10).



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
7,85	dd	$J = 5,3 \text{ Hz}$ $J = 3,1 \text{ Hz}$	2H	H-16 et H-17
7,76	dt	$J = 7,8 \text{ Hz}$ $J = 1,0 \text{ Hz}$	1H	H-15
7,71	massif	-	2H	H-18 et H-5
7,22	massif	-	2H	H-8 et H-6
7,15	m	$J = 5,5 \text{ Hz}$ $J = 2,6 \text{ Hz}$	1H	H-7
7,01	s	-	1H	H-2
4,81	s	-	2H	H-20
4,01	td	$J = 7,9 \text{ Hz}$ $J = 6,0 \text{ Hz}$	2H	H-11
3,73	s	-	3H	H-22
3,16	t	$J = 7,8 \text{ Hz}$ $J = 5,6 \text{ Hz}$	2H	H-10

• 19β-méthyl-18-oxayohimban-19α-ol (**153**)



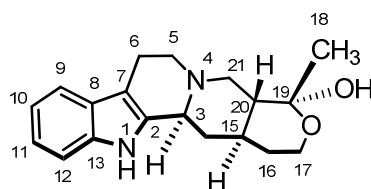
• **Protocole expérimental :**

Une suspension d'ajmalicine **123** (5,50 g – 16,6 mmol) dans une solution d'acide chlorhydrique 2 M (250 mL) est chauffée au reflux pendant 24 heures. Après refroidissement la solution est alcalinisée par une solution d'ammoniaque à 25 % et extraite par un mélange dichlorométhane/méthanol 9 : 1 (5 × 100 mL). Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées. Le résidu est solubilisé dans le chloroforme (10 mL) puis le produit est cristallisé par l'ajout d'éther de pétrole (100 mL). Le précipité est filtré puis séché sous pression réduite donnant le produit **153** (4,30 g – 94 %).

- **Aspect :** poudre jaune claire
- données spectrales identiques à la littérature¹⁶⁵
- $R_f = 0,35$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9 : 1)
- **IR :** (solide) ν_{max} : 3000-2820 (bande large) ; 1450 ; 1375 cm^{-1}
- **SM (ESI/MeOH) :** m/z $[M+Na]^+$: 335,16 ; calculée pour $C_{19}H_{24}N_2O_2Na^+$ 335,17

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) - δ (ppm) : 136,2 (C-13) ; 134,8 (C-2) ; 127,5 (C-8) ; 121,3 (C-11) ; 119,4 (C-10) ; 118,2 (C-9) ; 110,9 (C-12) ; 108,0 (C-7) ; 96,0 (C-19) ; 60,8 (C-17) ; 59,8 (C-3) ; 56,2 (C-21) ; 53,3 (C-5) ; 48,2 (C-20) ; 36,5 (C-14) ; 33,6 (C-15) ; 32,2 (C-16) ; 27,6 (C-18) ; 21,8 (C-6).

¹⁶⁵ Thomas, O. P.; Zaparucha, A.; Husson, H-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1, 157-162.



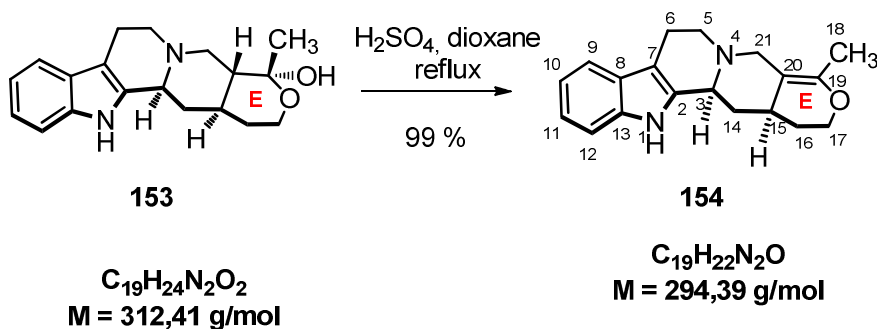
153

$C_{19}H_{24}N_2O_2$
 $M = 312,41 \text{ g/mol}$

 RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
1,32	m	-	1H	H-14 β
1,42	s		3H	H-18
		$J = 11,0 \text{ Hz}$		
1,45	qd		1H	H-16 β
		$J = 3,6 \text{ Hz}$		
1,58	d	$J = 11,0 \text{ Hz}$	1H	H-16 α
1,70	t	$J = 10,8 \text{ Hz}$	1H	H-20
1,89	s large	-	1H	H-15
2,08	m	-	1H	H-14 α
2,35 – 2,58	massif	-	2H	H-21 α – H-5 α
2,65 – 3,10	massif	-	4H	H-21 β – H-6 α H-6 β – H-5 α
3,30	d	$J = 10,4 \text{ Hz}$	1H	H-3
		$J = 10,2 \text{ Hz}$		
3,70	dd		1H	H-17 β
		$J = 2,1 \text{ Hz}$		
4,04	td	$J = 10,2 \text{ Hz}$ $J = 1,4 \text{ Hz}$	1H	H-17 α
7,10	massif	-	2H	H-11- H-10
7,30	m	-	1H	H-12
7,46	d	$J = 7,0 \text{ Hz}$	1H	H-9
7,80	s	-	1H	H-1

• 19,20-didéhydro-19-méthyl-18-oxayohimbane (**154**)



• **Protocole expérimental :**

À une solution d'hémiacétal **153** (600 mg – 1,92 mmol) dans le dioxane (20 mL) est ajouté du tamis moléculaire 4Å (500 mg) et de l'acide sulfurique concentré (150 µL – 2,77 mmol). Le milieu réactionnel est mis au reflux pendant deux heures. Après refroidissement la solution est alcalinisée par une solution d'ammoniaque à 25 % puis filtrée. Les liqueurs sont concentrées sous pression réduite puis dissoutes dans le dichlorométhane (50 mL). La phase organique est extraite et lavée par de l'eau, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée. Le résidu est solubilisé dans le chloroforme (5 mL) puis le produit est cristallisé par ajout d'éther de pétrole (50 mL). Le précipité est filtré puis séché sous pression réduite donnant le produit **154** (560 mg – 99 %).

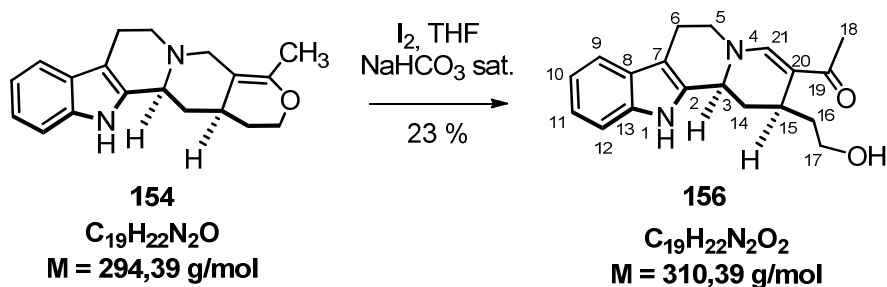
- **Aspect** : poudre jaune
- données spectrales identiques à la littérature¹⁶⁵
- $R_f = 0,60$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9 : 1)
- **IR** : (solide) ν_{max} : 2961 ; 1682 ; 1453 cm^{-1}
- **SM (ESI/MeOH)** : m/z $[M+Na]^+$: 317,16 ; calculée pour $C_{19}H_{22}N_2ONa^+$ 317,16

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) - δ (ppm) : 145,7 (C-19) ; 136,1 (C-13) ; 134,4 (C-2) ; 127,3 (C-8) ; 121,4 (C-11) ; 119,4 (C-10) ; 118,2 (C-9) ; 110,8 (C-12) ; 108,0 (C-7) ; 105,6 (C-20) ; 64,5 (C-17) ; 59,4 (C-3) ; 56,4 (C-21) ; 52,4 (C-5) ; 37,3 (C-14) ; 32,0 (C-15) ; 30,5 (C-16) ; 21,5 (C-6) ; 16,2 (C-18).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
1,36	m	-	1H	H-14 β
1,59	m	-	1H	H-16 β
1,81	s	-	3H	H-18
1,95	m	-	1H	H-16 α
2,15	ddd	$J = 12,1$ Hz $J = 4,6$ Hz $J = 2,7$ Hz	1H	H-14 α
2,33	m	-	1H	H-15
2,65	m	-	1H	H-5 α
2,72	m	-	1H	H-6 α
2,85	d	$J = 12,2$ Hz	1H	H-21
3,00 – 3,15	massif	-	2H	H-6 β – H-5 β
3,38	d	$J = 11,4$ Hz	1H	H-3
3,60	d	$J = 10,2$ Hz	1H	H-21
3,81	td	$J = 10,4$ Hz $J = 2,4$ Hz	1H	H-17 α
4,02	dt	$J = 10,2$ Hz $J = 1,4$ Hz	1H	H-17 β
7,08	m	-	1H	H-10
7,12	m	-	1H	H-11
7,28	d	$J = 7,2$ Hz	1H	H-12
7,46	d	$J = 7,2$ Hz	1H	H-9
7,92	s	-	1H	H-1

• 20,21-didéhydro-17-hydroxy-17,18-sécoyohimban-19-one (**156**)

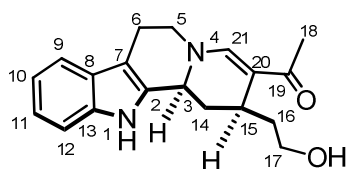


• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **154** (405 mg– 1,37 mmol) dans le THF (8 mL) est ajouté une solution aqueuse de NaHCO_3 saturée (8 mL) et du diiode (700 mg– 2,76 mmol). La solution est agitée à 60 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est neutralisé par l'ajout de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ solide (250 mg) et extrait par du dichlorométhane (3×75 mL). La phase organique est extraite et lavée par de l'eau, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie flash (dichlorométhane/méthanol 7 : 3) fournissant le produit **156** (100 mg– 23 %).

- **Aspect :** solide rouge amorphe
- données spectrales identiques à la littérature¹⁶⁵
- $R_f = 0,28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95 : 5)
- **IR :** (solide) ν_{max} : 3237, 2927, 2854, 1614, 1555, 1540, 1450 cm^{-1}
- **SM (ESI/MeOH) :** m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 333,16 ; calculé pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ 333,16

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 194,7 (C-19) ; 149,6 (C-21) ; 136,3 (C-13) ; 133,8 (C-2) ; 127,0 (C-8) ; 121,7 (C-11) ; 119,4 (C-10) ; 117,7 (C-9) ; 113,1 (C-7) ; 111,6 (C-12) ; 107,0 (C-20) ; 59,9 (C-17) ; 52,8 (C-5) ; 51,3 (C-3) ; 38,4 (C-16) ; 31,0 (C-14) ; 25,9 (C-15) ; 23,8 (C-6) ; 21,9 (C-18).



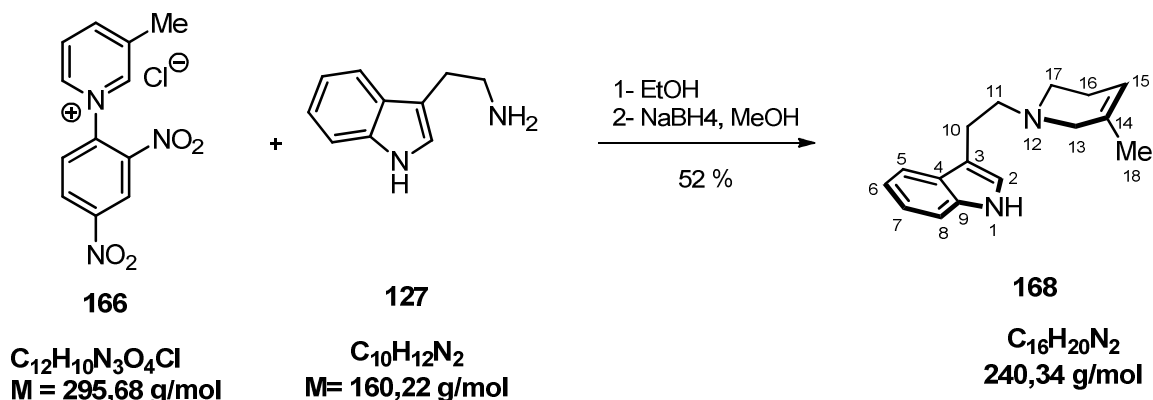
156

C₁₉H₂₂N₂O₂
M = 310,39 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	intégration	attribution
1,02	m	-	1H	H-16
1,49	m	-	1H	H-16
2,26	s	-	3H	H-18
2,43	m	-	2H	H-14
2,78	m	-	1H	H-6
2,97	m	-	1H	H-6
3,18	dd	<i>J</i> = 9,6 Hz ; 5,0 Hz	1H	H-15
3,35	td	<i>J</i> = 11,0 Hz ; 2,9 Hz	1H	H-17
3,42	m	-	1H	H-17
3,63	td	<i>J</i> = 11,5 Hz ; 4,5 Hz	1H	H-5
3,82	dd	<i>J</i> = 11,8 Hz ; 5,4 Hz	1H	H-5
3,65	s	-	2H	H-3
4,70 – 5,15	s large	-	1H	OH
7,10	massif	-	2H	H-10 – H-11
7,35	d	<i>J</i> = 7,2 Hz	1H	H-12
7,44	d	<i>J</i> = 7,2 Hz	1H	H-9
7,52	s	-	1H	H-21
9,63	s	-	1H	H-1

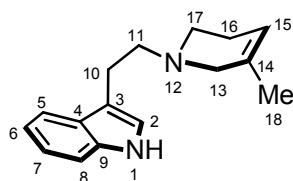
• 3-(2-(3-méthyl-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)-1H-indole (168)



• **Protocole expérimental :**

La tryptamine (1,60 g – 10 mmol) et le sel de Zincke (3,00 g – 10 mmol) sont solubilisés dans l'éthanol absolu (14 mL) puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 16 heures. Après concentration, le résidu brun est solubilisé dans le méthanol (60 mL) puis à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, on ajoute doucement le borohydrure de sodium (1,15 g – 30 mmol). Après 45 minutes d'agitation à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante. La réaction est hydrolysée à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ par addition goutte à goutte d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à l'obtention d'un pH acide. Le milieu est dilué avec de l'eau puis le pH est alcalinisé par ajout de K_2CO_3 solide jusqu'à obtention d'un milieu basique. Le précipité brun est éliminé par filtration sur Célite[®] puis la phase aqueuse est extraite par du CH_2Cl_2 ($4 \times 60 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et concentrées. Le résidu rouge-orangé obtenu est réuni avec le résidu brun resté au fond du ballon que l'on purifie ensuite par chromatographie flash sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2 \rightarrow 95 : 5) pour donner la tétrahydropyridine **168** (1,24 g – 52 %).

- **Aspect** : solide blanc amorphe
- **R_f** = 0,34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9 : 1)
- **IR** (film, CDCl_3) ν_{max} : 3411 (NH), 1456 cm^{-1}
- **SM** (ESI/MeOH) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241



168

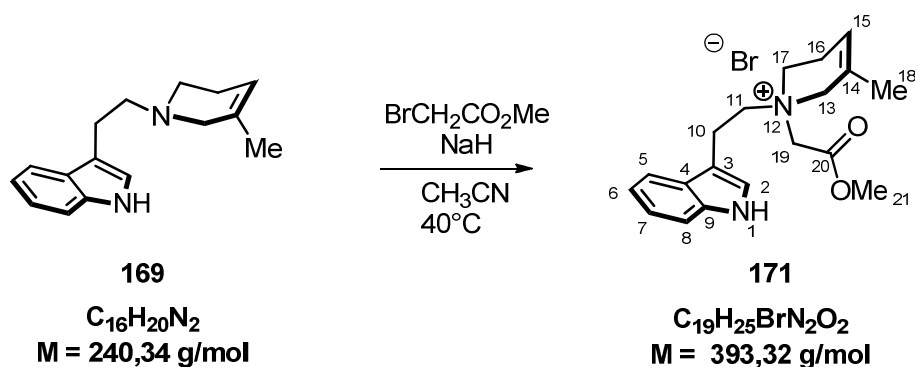
 $C_{16}H_{20}N_2$
 240,34 g/mol

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
8,14	s élargi	-	1H	H-1
7,64	d	$J = 8,0$ Hz	1H	H-5
7,35	d	$J = 8,0$ Hz	1H	H-8
7,19	td	$J = ,0$ Hz $J = 1,2$ Hz	1H	H-7
7,12	td	$J = 8,0$ Hz $J = 1,2$ Hz	1H	H-6
7,02	d	$J = 2,4$ Hz	1H	H-2
5,49	dd	$J = 1,6$ Hz $J = 3,2$ Hz	1H	H-15
3,04	m	-	2H	H-10
2,99	s	-	2H	H-13
2,80	m	-	2H	H-11
2,64	t	$J = 5,6$ Hz	2H	H-17
2,21	m	-	2H	H-16
1,69	s	-	3H	H-18

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) - δ (ppm) : 136,3 (C-9) ; 132,2 (C-14) ; 127,5 (C-4) ; 121,9 (C-7) ; 121,4 (C-2) ; 119,5 (C-15) ; 119,2 (C-6) ; 118,8 (C-5) ; 114,5 (C-3) ; 111,1 (C-8) ; 59,1 (C-11) ; 56,9 (C-13) ; 49,9 (C-17) ; 26,0 (C-16) ; 23,2 (C-10) ; 21,0 (C-18).

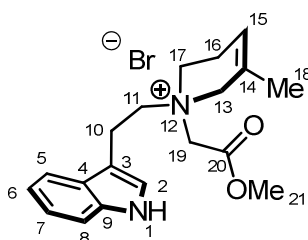
• Bromure de 1-(2-(1*H*-indol-3-yl)éthyl)-1-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-5-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-ium (171)



• **Protocole expérimental :**

À une solution d'amine **169** (499 mg – 1,95 mmol) dans l'acétonitrile (20 mL) est ajouté de l'hydruide de sodium à 60 % préalablement dégraissé à l'éther (140 mg – 5,85 mmol). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante du bromoacétate de méthyle (555 μL – 5,85 mmol) est ajouté. Après 16 heures d'agitation sous argon à 40°C le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur alumine ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95 : 5 \rightarrow 85 : 15) pour donner le composé **171** (672 mg – 87 %).

- **Aspect** : solide blanc amorphe
- **R_f** = 0,39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9 : 1)
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}]^+$: 313,1906 calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2^+$ 313,4061


171

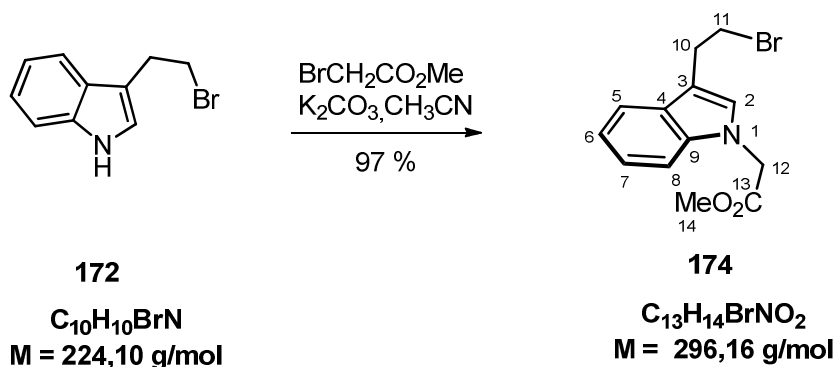
C₁₉H₂₅BrN₂O₂
M = 393,32 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	intégration	attribution
9,93	s	-	1H	H-1
7,49	d	-	1H	H-8
7,43	d	-	1H	H-5
7,24	d	<i>J</i> = 1,9 Hz	1H	H-2
7,12	t	<i>J</i> = 7,5 Hz	1H	H-7
7,06	t	<i>J</i> = 7,5 Hz	1H	H-6
5,55	s	-	1H	H-15
4,86 - 4,61	dd	<i>J</i> = 17,4 Hz	2H	H-19
4,53 - 4,03	dd	<i>J</i> = 3,8 Hz <i>J</i> = 16,3 Hz	2H	H-17
4,01 - 3,6	massif	-	2H	H-13
3,59	s	-	3H	H-21
3,21	t	-	2H	H-11
2,32	t	-	2H	H-10
1,65	s	-	3H	H-18
1,25	s	-	2H	H-16

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (ppm) : 165,2 (C-20) ; 136,4 (C-9) ; 126,9 (C-14) ; 126,3 (C-4) ; 124,2 (C-2) ; 122,0 (C-7) ; 119,4 (C-6) ; 118,2 (C-15) ; 117,8 (C-5) ; 112,2 (C-8) ; 107,8 (C-3) ; 61,8 (C-16) ; 59,1 (C-13) ; 55,7 (C-19) ; 53,4 (C-21) ; 53,1 (C-11) ; 21,0 (C-18) ; 20,4 (C-10) ; 19,5 (C-19)

• 2-(3-(2-bromoéthyl)-1*H*-indol-1-yl)-acétate de méthyle (174)

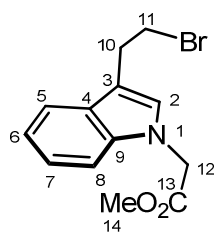


• **Protocole expérimental :**

À une solution de bromure de tryptophyle **172** (550 mg – 2,45 mmol) dans l'acétonitrile (11 mL) est ajouté du carbonate de potassium (2,20 g – 17,2 mmol) puis du bromoacétate de méthyle (412 µl – 4,8 mmol). Le mélange est porté au reflux (80°C) pendant 3 heures. Après refroidissement le milieu réactionnel est filtré puis concentré sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans un mélange d'acétate d'éthyle (1,0 mL) et d'éther de pétrole (2,2 mL). La phase organique est lavée successivement par de l'eau (4 × 5 mL) et de la saumure (5 mL), séchée puis concentrée sous pression réduite pour donner le produit **174** (705 mg, 97 %).

- **Aspect :** huile jaune
- Suivi de réaction par RMN ^1H
- **IR :** (film, CHCl_3) ν_{max} : 3083, 2955, 2850, 1732, 1468, 1273, 1195, 783 cm^{-1}
- **HR ESI :** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.0286 ; calculée pour $C_{13}H_{14}BrNO_2^+$ 296,1598

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 169,0 (C-13) ; 136,8 (C-9) ; 127,7 (C-4) ; 126,5 (C-2) ; 122,4 (C-7) ; 119,8 (C-6) ; 118,9 (C-5) ; 113,5 (C-3) ; 109,1 (C-8) ; 52,5 (C-14) ; 47,6 (C-12) ; 32,6 (C-11) ; 29,3 (C-10)



174

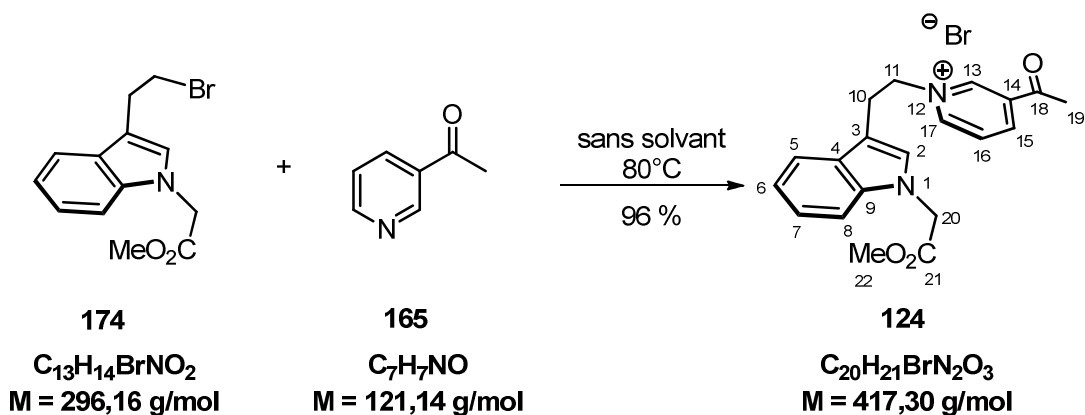
C₁₃H₁₄BrNO₂

M = 296,16 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	Multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	intégration	attribution
7,61	d	<i>J</i> = 7,8 Hz	1H	H-5
7,25-7,28	massif	-	2H	H-7 et H-8
7,15-7,20	m	<i>J</i> = 2,9 Hz	1H	H-6
7,01	s	-	1H	H-2
4,85	s	-	2H	H-12
3,7	s	-	3H	H-14
3,66	t	<i>J</i> = 7,6 Hz	2H	H-11
3,35	t	<i>J</i> = 7,7 Hz	2H	H-10

• **Bromure de 3-acétyl-1-(2-(1-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-1*H*-indol-3-yl)éthyl)pyridin-1-ium**
(124)

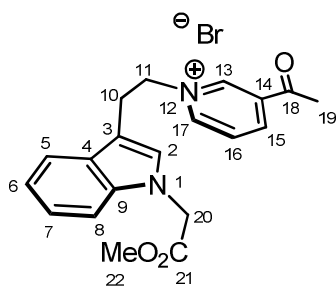


• **Protocole expérimental :**

Une suspension de bromure d'alkyle **00** (7,67 g – 26 mmol) et d'acétylpyridine (2,85 mL – 26 mmol) est agitée à 80°C pendant 3 heures. L'huile rouge obtenue est filtrée sur Célite[®] (CH_2Cl_2 / MeOH 90 : 10 et quelques gouttes de NH_3). Le filtrat est concentré sous pression réduite puis le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange (CH_2Cl_2 / MeOH, 90 : 10 → 80 : 20 avec quelques gouttes de NH_4OH) pour donner le produit **00** (8,43 g – 96 %).

- **Aspect :** huile orange
- $R_f = 0,38$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90 : 10)
- IR (film, CDCl_3) ν_{max} : 2954, 2359, 2326, 1750, 1703, 1470, 1365, 1222 cm^{-1}
- **HR ESI :** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337,1553 ; calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 337,1547

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) - δ (ppm) : 194,0 (C-18) ; 169,5 (C-21) ; 147,4 (C-13) ; 145,3 (C-17) ; 143,8 (C-15) ; 136,7 (C-9) ; 135,0 (C-14) ; 128,3 (C-16) ; 127,8 (C-2) ; 127,0 (C-4) ; 121,8 (C-7) ; 119,2 (C-6) ; 118,5 (C-5) ; 109,9 (C-8) ; 108,6 (C-3) ; 61,4 (C-11) ; 52,0 (C-22) ; 46,6 (C-20) ; 27,1 (C-19) ; 26,8 (C-10).



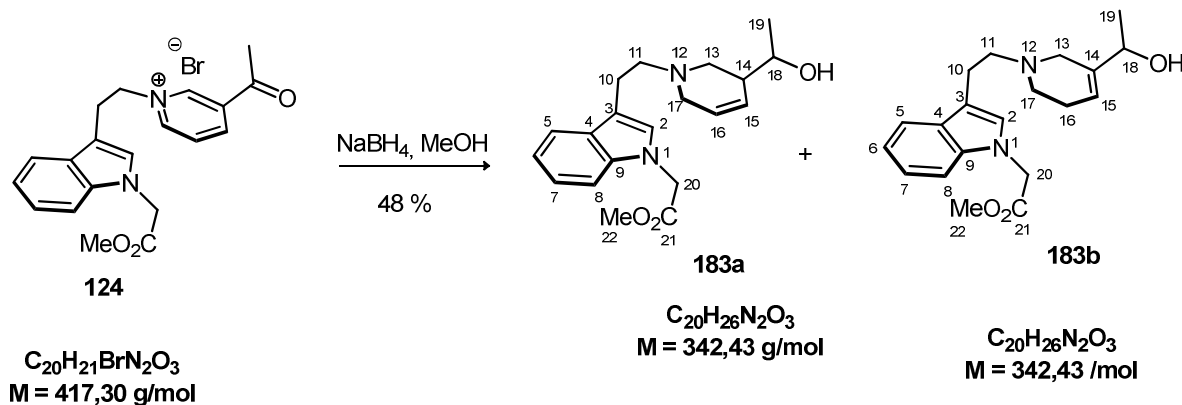
124

C₂₀H₂₁BrN₂O₃
M = 417,30 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	intégration	attribution
9,42	s	-	1H	H-13
9,11	d	<i>J</i> = 5,8 Hz	1H	H-17
8,94	dt	<i>J</i> = 8,3 Hz <i>J</i> = 1,2 Hz	1H	H-15
8,19	dd	<i>J</i> = 8,0 Hz <i>J</i> = 6,5 Hz	1H	H-16
7,62	d	<i>J</i> = 8,0 Hz	1H	H-5
7,38	d	<i>J</i> = 8,0 Hz	1H	H-8
7,17	td	<i>J</i> = 8,1 Hz <i>J</i> = 1,0 Hz	1H	H-7
7,07	td	<i>J</i> = 8,1 Hz <i>J</i> = 1,0 Hz	1H	H-6
7,06	s	-	1H	H-2
5,07	s	-	2H	H-20
4,99	t	<i>J</i> = 7,0 Hz	2H	H-11
3,66	s	-	3H	H-22
3,43	t	<i>J</i> = 7,0 Hz	2H	H-10
2,64	s	-	3H	H-19

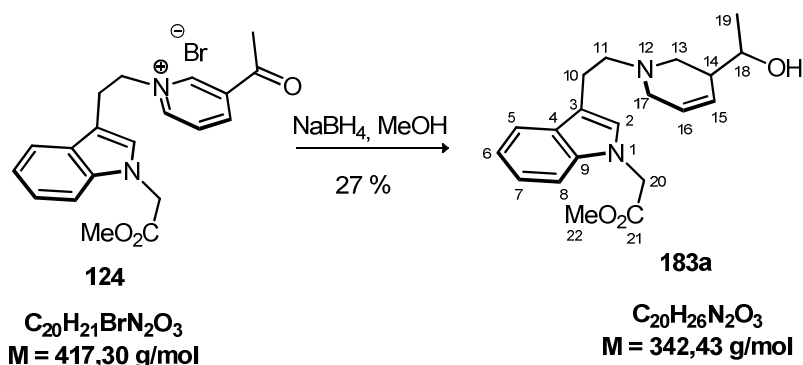
- 2-(3-(2-(3-(1-hydroxyéthyl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)éthyl)-1*H*-indol-1-yl)acétate de méthyl (**183a**)
- 2-(3-(2-(5-(1-hydroxyéthyl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)éthyl)-1*H*-indol-1-yl)acétate de méthyl (**183b**)



• **Protocole expérimental :**

À une solution de pyridinium **124** (3,45 g – 10,2 mmol) dans le méthanol (100 mL) refroidie à – 20°C est ajouté NaBH_4 (1,16 g – 30,6 mmol) en trois portions égales. La solution est remontée à température ambiante et agitée 3 heures. Le mélange réactionnel est neutralisé par l'ajout d'une solution de NaHCO_3 à 10 % (pH = 9) puis extrait par du dichlorométhane (3 × 300 mL). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange (CH_2Cl_2 / MeOH 95 : 5 → 90 : 10 et quelques gouttes NH_4OH) pour donner le premier isomère **183a** (931 mg – 27 %) puis le second isomère **183b** (1,67 g – 48 %).

• 2-(3-(2-(3-(1-hydroxyéthyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)-1H-indol-1-yl)acétate de méthyl (183a)



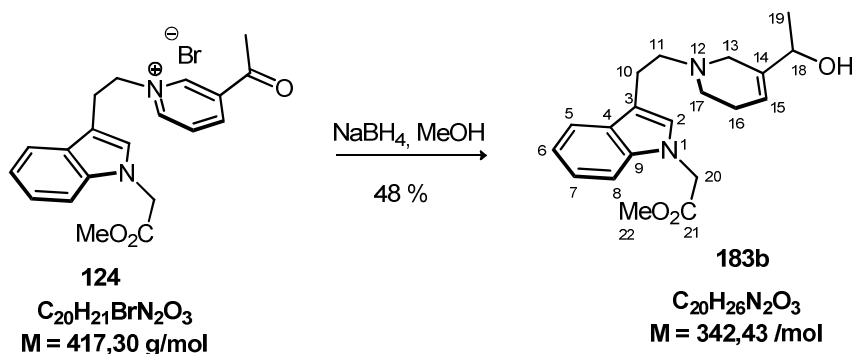
- Aspect : huile orange foncé
- $R_f = 0,50$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2 quelques gouttes de NH_3)
- **IR** (film, CHCl_3) ν_{max} : 2929, 1753, 1614, 1468, 1280, 742 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343,2015 ; calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 343,2022

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
7,68	d	$J = 7,9 \text{ Hz}$	1H	H-5
7,28	m	-	1H	H-7
7,27	m	-	1H	H-8
7,19	m	$J = 2,5 \text{ Hz}$ $J = 5,5 \text{ Hz}$	1H	H-6
7,01	s	-	1H	H-2
5,79	s	-	1H	H-15
4,87	s élargi	-	2H	H-20
4,29	q	$J = 6,6 \text{ Hz}$	1H	H-18
3,80	s	-	3H	H-22
3,38 – 3,16	dd	$J = 16 \text{ Hz}$	2H	H-13
3,13 – 2,95	m	-	2H	H-10
2,96	t	$J = 8,2 \text{ Hz}$	2H	H-11
2,89 – 2,70	m	$J = 5,9 \text{ Hz}$	2H	H-17
2,28 – 2,41	m	-	2H	H-16
1,33	d	$J = 6,6 \text{ Hz}$	3H	H-19

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 169,2 (C-21) ; 138,7 (C-14) ; 136,7 (C-9) ; 127,8 (C-4) ; 126,0 (C-2) ; 122,1 (C-7) ; 119,5 (C-6) ; 119,4 (C-15) ; 119,0 (C-5) ; 113,3 (C-3) ; 108,9 (C-8) ; 69,8 (C-18) ; 58,4 (C-11) ; 52,4 (C-22) ; 50,9 (C-13) ; 49,9 (C-17) ; 47,4 (C-20) ; 24,7 (C-16) ; 22,2 (C-10) ; 21,2 (C-19).

• **2-(3-(2-(5-(1-hydroxyéthyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)éthyl)-1H-indol-1-yl)acétate de méthyl (183b)**



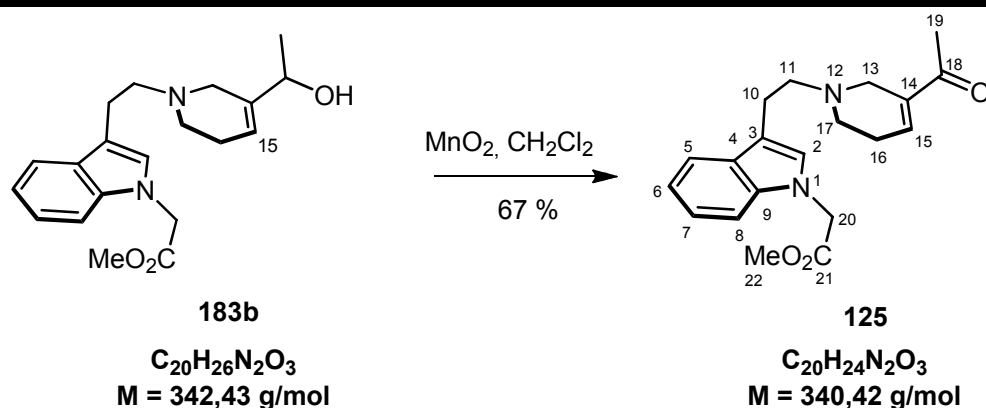
- **Aspect** : huile orange foncé
- $R_f = 0,82$ ($CH_2Cl_2/MeOH$ 98 : 2 et quelques gouttes de NH_3)
- **IR** (film, $CHCl_3$) ν_{max} : 3456, 2907, 2372, 1977, 1755, 1667, 1469, 1213 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[M+H]^+$: 343,2016 ; calculée pour $C_{20}H_{27}N_2O_3^+$ 343,2022

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$)

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
7,56	d	$J = 7,9 \text{ Hz}$	1H	H-5
7,20	m	-	1H	H-8
7,19	m	-	1H	H-7
7,11	ddd	$J = 8,0 \text{ Hz}$ $J = 5,7 \text{ Hz}$ $J = 2,4 \text{ Hz}$	1H	H-6
6,90	s	-	1H	H-2
5,90	dd	$J = 10,2 \text{ Hz}$ $J = 3,7 \text{ Hz}$	1H	H-16
5,83	dt	$J = 10,2 \text{ Hz}$ $J = 2,2 \text{ Hz}$	1H	H-15
4,78	s	-	2H	H-20
4,03	qd	$J = 12,8 \text{ Hz}$ $J = 2,5 \text{ Hz}$	1H	H-18
3,70	s	-	3H	H-22
3,39 – 2,79	massif	-	2H	H-17
2,98 – 2,77	t	$J = 8,1 \text{ Hz}$	2H	H10
2,97 – 2,61	dd	$J = 11,3 \text{ Hz}$ $J = 3,9 \text{ Hz}$	2H	H-13
2,77	massif	-	2H	H-11
2,14	m	-	1H	H14
1,17	d	$J = 6,4 \text{ Hz}$	3H	H-19

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) - δ (ppm) : 169,4 (C-21) ; 139,1 (C-14) ; 137,0 (C-9) ; 128,2 (C-4) ; 126,1 (C-2) ; 123,6 (C-15) ; 122,3 (C-7) ; 119,6 (C-6) ; 119,2 (C-5) ; 113,9 (C-3) ; 109,1 (C-8) ; 72,2 (C-18) ; 58,6 (C-11) ; 56,4 (C-13) ; 53,1 (C-17) ; 52,6 (C-22) ; 47,7 (C-20) ; 40,6 (C-14) ; 23,1 (C-10) ; 21,1 (C-19).

• 2-(3-(2-(3-acétyl-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-yl)éthyl)-1*H*-indol-1-yl)acétate de méthyle (125)

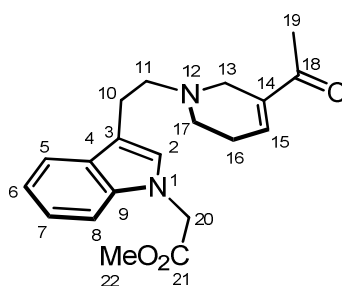


• Protocole expérimental :

À une solution d'alcool allylique **183b** (648 mg – 1,89 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) est ajouté en trois portions du dioxyde de manganèse (11,2 g – 128 mmol) sur une période de 90 minutes. Après le dernier ajout le mélange est agité pendant 1 heure puis filtré sur Célite® et concentré sous pression réduite pour donner l'énone **125** (432 mg – 67 %).

- **Aspect** : huile brune
- **R_f** = 0,72 CH₂Cl₂/MeOH (99 : 1)
- **IR** (film, CHCl₃) ν_{max} : 2954, 2919, 1755, 1661, 1468, 1358, 1212 cm⁻¹
- **HR ESI** : m/z [M+H]⁺ : 341,1867 ; calculée pour C₂₀H₂₅N₂O₃⁺ 341,1865

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (ppm) : 197,5 (C-18) ; 169,2 (C-21) ; 138,8 (C-15) ; 137,5 (C-14) ; 136,8 (C-9) ; 128,1 (C-4) ; 126,0 (C-2) ; 122,2 (C-7) ; 119,5 (C-6) ; 119,2 (C-5) ; 113,7 (C-3) ; 109,0 (C-8) ; 58,7 (C-11) ; 52,5 (C-22) ; 50,4 (C-13) ; 49,1 (C-17) ; 47,5 (C-20) ; 26,5 (C-16) ; 25,1 (C-19) ; 22,7 (C-10).



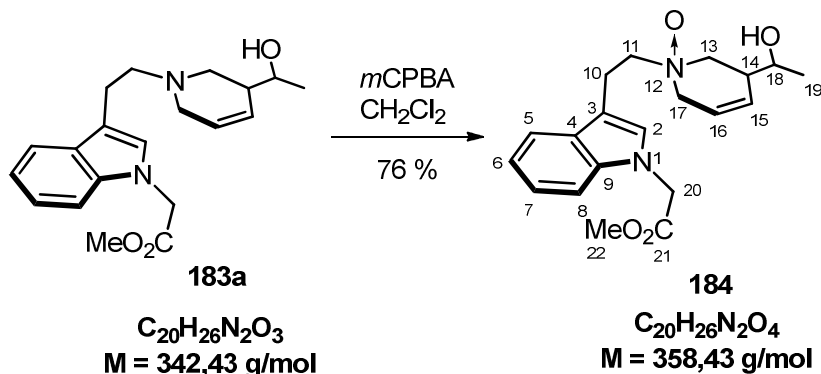
125

C₂₀H₂₄N₂O₃
M = 340,42 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	Intégration	attribution
7,62	d	<i>J</i> = 7,2 Hz	1H	H-5
7,22	m	-	1H	H-7
7,21	m	-	1H	H-8
7,14	m	<i>J</i> = 2,5 Hz	1H	H-6
6,95	dt	<i>J</i> = 3,9 Hz <i>J</i> = 1,9 Hz	1H	H-15
6,93	s	-	1H	H-2
4,81	s	-	2H	H-20
3,75	s	-	3H	H-22
3,34	dd	<i>J</i> = 4,7 Hz <i>J</i> = 2,6 Hz	2H	H-13
3,04	t	<i>J</i> = 8,3 Hz	2H	H10
2,85	t	<i>J</i> = 8,1 Hz	2H	H-11
2,66	t	<i>J</i> = 5,7 Hz	2H	H-17
2,49	m	-	2H	H-16
2,32	s	-	3H	H-19

• ***N*-oxyde de 3-(1-hydroxyéthyl)-1-(2-(1-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-1*H*-indol-3-yl)éthyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine (184)**



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **183a** (410 mg – 1,2 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (12 mL) refroidie à 0°C est ajouté de l'acide *meta*-chloroperbenzoïque (414 mg – 2,4 mmol). Après 5 minutes d'agitation à 0°C le mélange est ramené à température ambiante pendant 40 minutes. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange (CH₂Cl₂/ MeOH 1 : 0 → 95 : 5) puis cristallisé dans un mélange (CH₂Cl₂/ MeOH 95 : 5) pour donner le produit **184** (326 mg – 76 %).

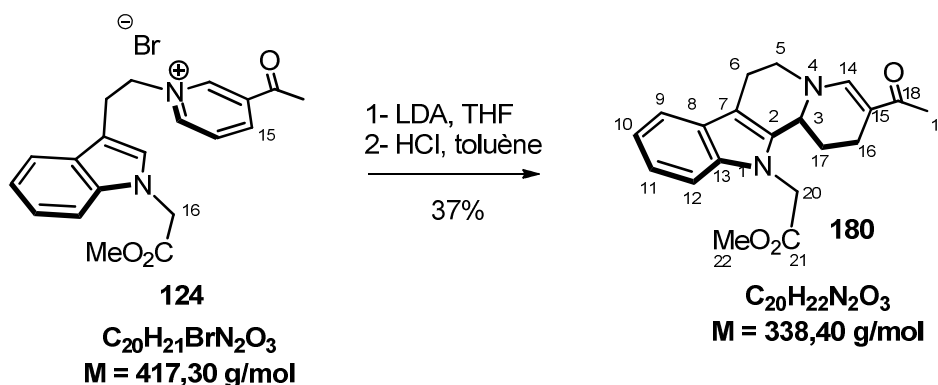
- **Aspect** : poudre blanche amorphe
- **R_f** = 0,22 (CH₂Cl₂/MeOH 94 : 6)
- **IR** (film, CHCl₃) ν_{max} : 3050, 2971, 1752, 1469, 1216, 935 cm⁻¹
- **HR ESI** : m/z [M+H]⁺ : 359,1977 ; calculée pour C₂₀H₂₇N₂O₄⁺ 359,1971

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (ppm) : 169,2 (C-21) ; 136,9 (C-9) ; 127,8 (C-4) ; 126,9 (C-15) ; 126,6 (C-2) ; 124,4 (C-7) ; 122,5 (C-15) ; 119,7 (C-6) ; 119,0 (C-5) ; 111,4 (C-3) ; 109,1 (C-8) ; 72,2 (C-11) ; 67,1 (C-18) ; 64,7 (C-17) ; 63,3 (C-13) ; 52,5 (C-22) ; 47,5 (C-20) ; 39,3 (C-14) ; 19,8 (C-19) ; 18,7 (C-10).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
7,66	d	$J = 7,8$ Hz	1H	H-5
7,24 – 7,23	massif	-	2H	H-8 et H-7
7,15	m	-	1H	H-6
7,00	s élargi	-	1H	H-2
6,01	d	$J = 10,9$ Hz	1H	H-16
5,67	d	$J = 10,9$ Hz	1H	H-15
4,81	s	-	2H	H-20
3,98	massif	-	2H	H-17
3,87	massif	-	2H	H-13
3,75	s	-	3H	H-22
3,63 – 3,38	massif	-	6H	H-10 H-11 H-18 H-14
1,23	d	$J = 6,5$ Hz	3H	H-19

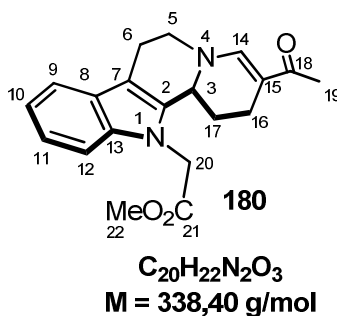
• 2-(3-acétyl-1,6,7,12b-tétrahydroindolo[2,3-a]quinolizin-12(2H)-yl)acétate de méthyle (180)



• Protocole expérimental :

À une solution du composé **124** (75 mg – 0,22 mmol) dans le THF (2,5 mL) à -78°C est ajoutée goutte à goutte une solution 2 M de diisopropylamide de lithium dans le THF (330 μL – 0,67 mmol). Le mélange est agité 1 heure à -78°C puis à -30°C pendant 3 heures. Ensuite, une solution de toluène saturée en HCl est ajoutée goutte à goutte afin d'acidifier le milieu ($\text{pH} = 2$). Le mélange est ensuite remonté à température ambiante et après 2 heures d'agitation une solution aqueuse de Na_2CO_3 saturée est ajoutée afin d'alcaliniser la solution ($\text{pH} = 8-9$). La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique ($3 \times 10 \text{ mL}$). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash et élué par un mélange ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1 \rightarrow 96 : 4 et quelques gouttes de NH_4OH) afin d'obtenir le produit **180** (29 mg – 37 %).

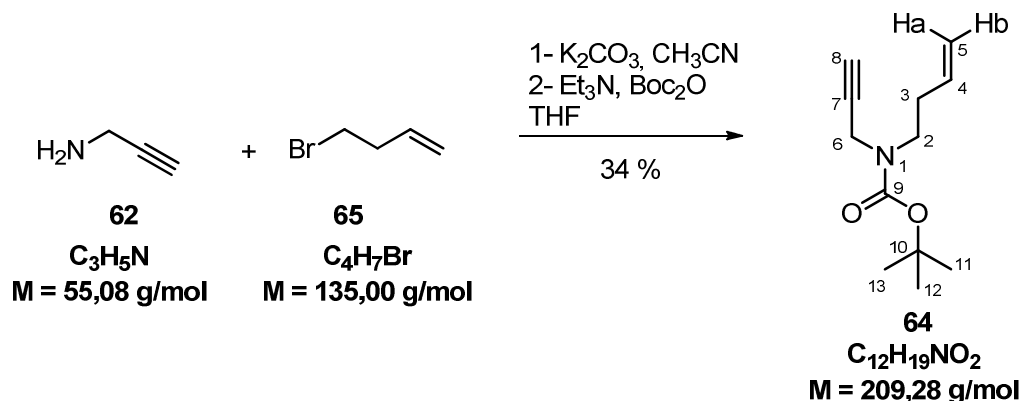
- **Aspect** : huile jaune
- **R_f** = 0,55 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 94 : 6)
- **IR** (film, CHCl_3) ν_{max} : 2919, 2850, 2360, 1752, 1564, 1403, 1356, 1214 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361,1528 ; calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3^+$ 361,1528


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
7,52	d	$J = 8,0 \text{ Hz}$	1H	H-9
7,47	s	-	1H	H-14
7,24 - 7,21	massif	-	2H	H-11 et H-12
7,17	m	-	1H	H-10
4,96 - 4,86	dd	$J = 18,3 \text{ Hz}$	2H	H-20a H-20b
4,53	d	$J = 11,6 \text{ Hz}$	1H	H-3
3,77	s	-	3H	H-22
3,63	m	-	2H	H-5
2,96 - 2,87	m	-	2H	H-6
2,77	m	-	1H	H-16a
2,37	massif	-	1H	H-17a
2,31	massif	-	1H	H-16b
2,20	s	-	3H	H-19
1,62	m	-	1H	H-17b

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 193,4 (C-18) ; 168,8 (C-21) ; 148,3 (C-14) ; 137,9 (C-13) ; 133,8 (C-2) ; 126,7 (C-8) ; 122,5 (C-11) ; 120,3 (C-10) ; 118,5 (C-9) ; 109,9 (C-7) ; 108,9 (C-12 et C-15 superposés) ; 52,7 (C-22) ; 52,2 (C-3) ; 51,9 (C-5) ; 45,7 (C-20) ; 29,1 (C-17) ; 23,9 (C-19) ; 22,4 (C-6) ; 20,8 (C-16).

• but-3-èn-1-yl-(prop-2-yn-1-yl)-carbamate de *tert*-butyle (**64**)

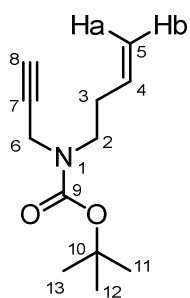


• **Protocole expérimental :**

Une suspension de propargylamine (1,00 mL – 15,6 mmol) et de carbonate de potassium (2,10 g – 15,0 mmol) dans l'acétonitrile (60 mL) est agitée à température ambiante durant 1 heure. Ensuite, le 4-bromo-but-1-ène (1,50 mL – 14,7 mmol) est ajouté puis le mélange est agité une nuit à 90°C. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite, dilué dans le dichlorométhane (30 mL), lavé avec une solution saturée de NaHCO_3 (30 mL) et séché sur Na_2SO_4 . Le résidu est ensuite concentré sous pression réduite puis dilué dans du THF (5 mL). À cette solution, sont ajoutés la triéthylamine (2,40 mL – 17,8 mmol) et le Boc_2O (1,90 g – 8,7 mmol) puis le mélange est agité sous atmosphère d'azote à température ambiante pendant 16 heures. Le résidu est ensuite concentré puis solubilisé dans l'éther diéthylique (5 mL). La phase organique est lavée avec une solution de HCl 1 M (5 mL) puis concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange (éther de pétrole / éther 1 : 0 → 92 : 8) pour donner le composé **64** (1,04 g – 34 %).

- **Aspect** : huile incolore
- **R_f** = 0,38 (CH_2Cl_2)
- **IR** (film, CDCl_3) ν_{max} : 2978, 2959, 1695, 1454, 1418, 1365, 1244, 1160, 1107, 962, 768, 733 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 209,1416 calculée ; pour $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2^+$ 209,1416

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 154,3 (C-9) ; 135,3 (C-4) ; 116,6 (C-5) ; 80,1 (C-10 et C-7) ; 71,3 (C-8) ; 45,9 (C-2) ; 36,0 (C-6) ; 32,6 (C-3) ; 28,3 (C-11, C-12, C-13).



64

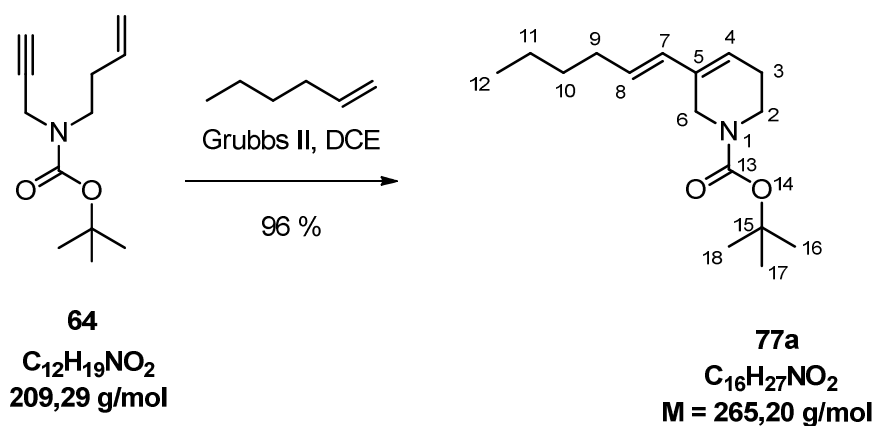
C₁₂H₁₉NO₂

M = 209,28 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	Intégration	attribution
5,71	tdd	<i>J</i> = 18,0 Hz <i>J</i> = 10,3 Hz <i>J</i> = 7,2 Hz	1H	H-4
5,01-4,96	massif	-	2H	H-5a et H-5b
3,99	s élargi	-	2H	H-6
3,31	t	<i>J</i> = 7,4 Hz	2H	H-2
2,26	q	<i>J</i> = 7,3 Hz	2H	H-3
2,13	t	<i>J</i> = 2,3 Hz	1H	H-8
1,40	s	-	9H	H-10, H-11 et H-12

• **(E)-3-(hex-1-èn-1-yl)-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate de *tert*-butyl (77a)**

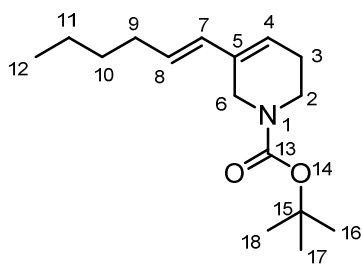


• **Protocole expérimental :**

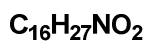
Une solution d'ényne **64** (700 mg – 2,64 mmol) et de catalyseur de Grubbs II (80 mg – 0,01 mmol) dans un mélange dichloroéthane/hex-1-ène 1 : 1 (30 mL) est agitée à 70°C pendant 8 heures. Une seconde charge de catalyseur (700 mg – 2,64 mmol) est ajoutée puis l'agitation à 70°C est poursuivie pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie flash et élué par un mélange (éther de pétrole / éther 1 : 0 → 1 : 1) pour donner le composé **77a** (850 mg – 96 %).

- **Aspect :** huile incolore
- **R_f :** 0,73 (CH₂Cl₂/MeOH 99 : 1)
- **IR :** (film, CDCl₃) ν_{max} : 2958, 2930, 1698, 1426, 1265, 1176 cm⁻¹
- **HR ESI :** m/z [M+H]⁺ : 266,2117 ; calculée pour C₁₆H₂₈NO₂⁺ 266,2120

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) - δ (ppm) : 154,9 (C-13) ; 131,7 (C-7) ; 130,0 (C-8) ; 129,3 (C-5) ; 122,3 (C-4) ; 79,5 (C-15) ; 49,1 (C-6) ; 43,1 (C-2) ; 32,5 (C-9) ; 31,6 (C-10) ; 28,5 (C-16 C-17 C-18) ; 25,4 (C-3) ; 22,2 (C-11) ; 13,9 (C-12).



77a

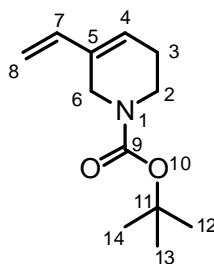
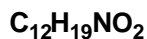


M = 265,20 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
5,94	d	<i>J</i> = 16,6 Hz	1H	H-7
5,74	s	-	1H	H-4
5,56	m	<i>J</i> = 7,5 Hz	1H	H-8
4,03	s	-	2H	H-6
3,48	t	<i>J</i> = 5,8 Hz	2H	H-2
2,22	m	-	2H	H-9
2,09	q	<i>J</i> = 7,1 Hz	2H	H-3
1,49	s	-	9H	H-16 H-17 et H-18
1,47	m	<i>J</i> = 2,3 Hz	2H	H-10
1,35	massif	-	2H	H-11
0,90	s élargi	-	3H	H-12

• 3-vinyl-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate de *tert*-butyle **77b**)

**77a** $M = 209,29 \text{ g/mol}$

• **Protocole expérimental :**

Protocole identique au précédent mais à température ambiante ; le produit **77a** est obtenu en tant que sous-produit minoritaire (23 %) et le produit majoritaire **77a** avec un rendement de 60 %.

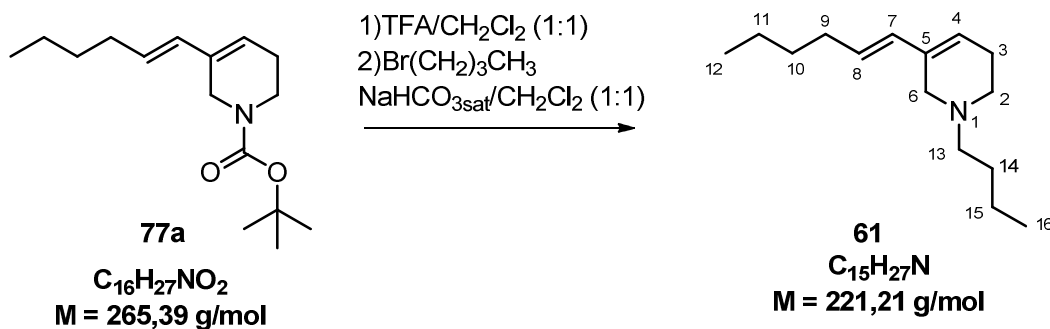
- **Aspect :** huile incolore
- **Rf** = 0,64 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1)
- **IR :** (film, CDCl_3) ν_{max} : 2961, 2925, 1699, 1429, 1213, 1175, 734 cm^{-1}
- **SM (ESI/MeOH) :** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,27

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
6,68	dd	$J = 17,9 \text{ Hz}$ $J = 9,8 \text{ Hz}$	1H	H-7
6,22	s élargi	-	1H	H-4
5,45	d	$J = 17,9 \text{ Hz}$	1H	H-8b
5,35	d	$J = 11,1 \text{ Hz}$	1H	H-8a
4,43	s	-	2H	H-6
3,87	t	$J = 11,1 \text{ Hz}$	2H	H-2
2,61	s	-	2H	H-3
1,86	s	-	9H	H-12 H-13 H-14

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 154,9 (C-9) ; 136,9 (C-7) ; 135,3 (C-8) ; 127,2 (C-4) ; 110,9 (C-5) ; 79,6 (C-11) ; 45,9 (C-6) ; 42,5 (C-2) ; 28,4 (C-12, C-13, C-14) ; 25,5 (C-3).

• (E)-1-butyl-5-(hex-1-en-1-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine (61)

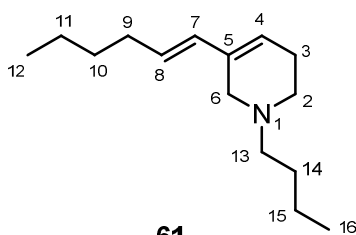


• Protocole expérimental :

À une solution de carbamate **77a** (250 mg – 0,94 mmol) dans le dichlorométhane (4,5 mL) est ajouté du TFA (4,5 mL). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite puis solubilisé dans du dichlorométhane (7,5 mL). À cette solution est ajoutée une solution saturée de carbonate de sodium (7,5 mL) et du bromobutane (812 μL – 7,6 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures puis la phase organique est décantée, séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice et élué par un mélange (dichlorométhane/méthanol 99 : 1 \rightarrow 95 : 5) pour donner le composé **61** (193 mg – 93 %).

- **Aspect** : huile brune
- **R_f** = 0,57 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1)
- **IR** : (film, CDCl_3) ν_{max} : 2958, 2930, 2873, 1693, 1601, 1581, 1501, 1469, 1267, 1201, 1129, 963cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222,2117 ; calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}^+$: 222,2222

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 130,7 (C-5) ; 128,3 (C-7) ; 127,2 (C-8) ; 124,1 (C-4) ; 58,2 (C-6) ; 52,5 (C-13) ; 49,9 (C-2) ; 32,6 (C-9) ; 31,7 (C-10) ; 29,1 (C-14) ; 26,1 (C-3) ; 22,2 (C-11) ; 20,8 (C-15) ; 14,1 (C-12) ; 13,9 (C-16)

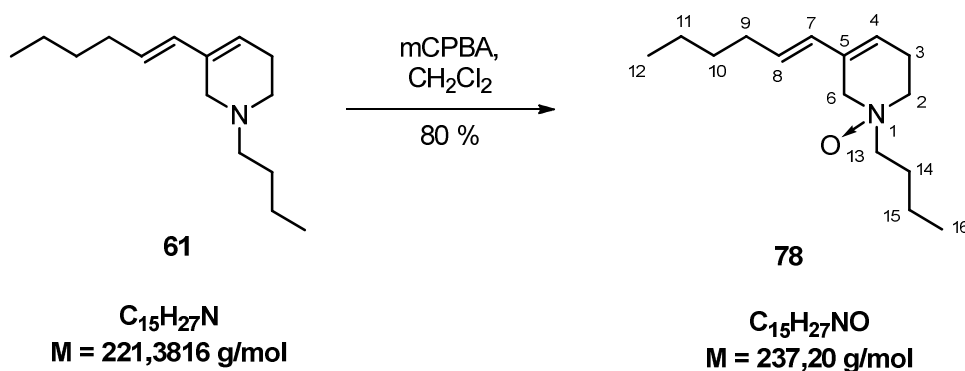


61
C₁₅H₂₇N
M = 221,21 g/mol

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage <i>J</i> (Hz)	intégration	attribution
6,00	d	<i>J</i> = 16,1 Hz	1H	H-7
5,66	t	<i>J</i> = 3,7 Hz	1H	H-4
5,49	dt	-	1H	H-8
3,14	s élargi	-	2H	H-6
2,62	t	<i>J</i> = 5,8 Hz	2H	H-13
2,53	t	<i>J</i> = 8 Hz	2H	H-2
2,31	s élargi	-	2H	H-9
2,09	q	<i>J</i> = 6,1 Hz	2H	H-3
1,61	m	<i>J</i> = 7,7 Hz	2H	H-14
1,44 – 1,27	massif	-	6H	H-10 H-11 H-15
0,96	t	<i>J</i> = 7,5 Hz	3H	H-16
0,91	t	<i>J</i> = 7,5 Hz	3H	H-12

• 1-oxyde de (*E*)-1-butyl-5-(hex-1-èn-1-yl)-1,2,3,6-tétrahydropyridine **78**



• **Protocole expérimental :**

À une solution d'amine **61** (193 mg – 0,87 mmol) dans le dichlorométhane anhydre (9,0 mL) est ajouté le *m*CPBA (301 mg – 1,75 mmol) à 0°C. Le mélange est ensuite agité 1 heure à température ambiante. La phase organique est ensuite lavée par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 (3 × 5 mL) et par de l'eau (5 mL). Ensuite la phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée pour fournir le produit **78** (165 mg – 80 %).

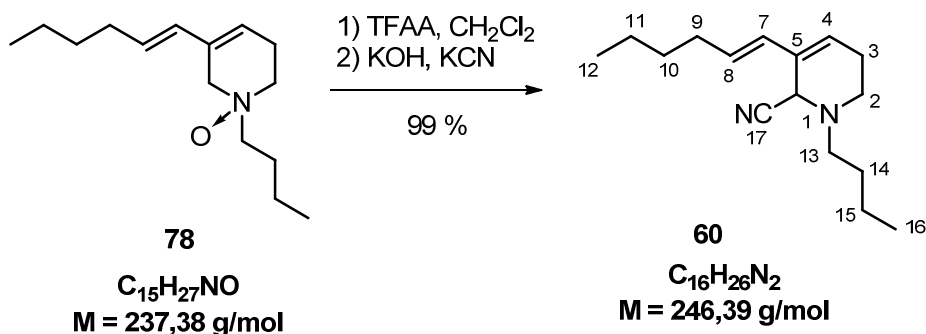
- **Aspect :** huile orange
- $R_f = 0,24$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1)
- **IR :** (film, CHCl_3) ν_{max} : 2960, 2922, 2852, 2331, 1466, 964 cm^{-1}
- **HR ESI :** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 238,2169 ; calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}^+$ 238,2171

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 130,5 (C-5) ; 129,8 (C-7) ; 128,8 (C-8) ; 121,4 (C-4) ; 67,0 (C-6) ; 66,6 (C-2) ; 61,3 (C-13) ; 32,5 (C-9) ; 31,7 (C-10) ; 24,5 (C-14) ; 23,6 (C-3) ; 22,1 (C-11) ; 20,1 (C-15) ; 13,8 (C-12 et C-16).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
5,95	d	$J = 16,6$ Hz	1H	H-7
5,64	t	$J = 3,8$ Hz	1H	H-4
5,44	dt	$J = 16,0$ Hz $J = 6,8$ Hz	1H	H-8
3,95	s élargi	-	2H	H-6
3,36	q	$J = 5,7$ Hz	2H	H-9
3,2	m	$J = 11,8$ Hz $J = 5,9$ Hz	2H	H-13
2,65	dd	$J = 18,6$ Hz $J = 4,9$ Hz	1H	H-2
2,29	dd	$J = 20,9$ Hz $J = 4,9$ Hz	1H	H-2
2,00	massif	-	4H	H-14 et H-3
1,87	m	-	2H	H-10
1,27	massif	-	8H	H-15 et H-11
0,91	t	$J = 7,3$ Hz	3H	H-12
0,82	t	$J = 6,9$ Hz	3H	H-16

• **(E)-1-butyl-3-(hex-1-èn-1-yl)-1,2,5,6-tétrahydropyridine-2-carbonitrile (60)**



• **Protocole expérimental :**

À une solution du composé **78** (27 mg – 0,11 mmol) dans le dichlorométhane (2 mL) à 0°C est ajouté de l'anhydride trifluoroacétique (93 µL – 0,65 mmol). La solution est agitée 1 heure à 0°C puis 1 heure 30 à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré puis de l'eau (1,0 mL) et du KCN (7,2 mg – 0,11 mmol) sont ajoutés. La solution est ensuite acidifiée par l'ajout d'acide trifluoroacétique jusqu'à l'obtention d'un pH = 4. Après 3 heures d'agitation le mélange a été alcalinisé jusqu'à pH = 8–9 par une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique a été séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée pour fournir le produit **60** (25 mg – 99 %).

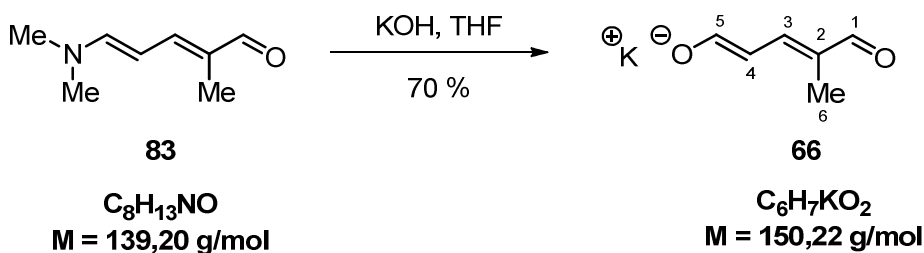
- Aspect : huile orange foncé
- 0,46 (CH_2Cl_2 / MeOH 99 : 1)
- **IR** (film, CH_3Cl) ν_{max} : 2534, 2444, 2360, 2155, 2025, 1467, 1200 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 247,2156 ; calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}_2^+$ 247,2174

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 130,4 (C-5) ; 129,1 (C-8) ; 128,3 (C-7) ; 127,5 (C-4) ; 116,1 (C-17) ; 55,12 (C-2) ; 51,6 (C-6) ; 45,2 (C-3) ; 33,7 (C-9) ; 32,5 (C-13) ; 29,7 (C-14) ; 25,9 (C-10) ; 22,2 (C-15) ; 19,4 (C-11) ; 13,4 (C-12 et C-16).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
5,92	d	$J = 16,0$ Hz	1H	H-7
5,74	d	$J = 4,1$ Hz	1H	H-4
5,58	m	$J = 16,0$ Hz	1H	H-8
4,27	s	-	1H	H-6
2,79	q	$J = 6,2$ Hz	1H	H-3a
2,56	t	$J = 7,3$ Hz	2H	H-2
2,45	td	$J = 11,4$ Hz $J = 5,0$ Hz	1H	H-3b
2,39	m	-	1H	H-13a
2,33	m	-	1H	H-13b
2,25	massif	-	2H	H-9a H-14a
2,06	massif	-	3H	H-14b H-10
1,94	m	-	1H	H-9b
1,45	massif	-	1H	H-15a
1,33	massif	-	3H	H-11 et H-15b
0,94	t	$J = 7,3$ Hz	3H	H-16
0,90	t	$J = 7,3$ Hz	3H	H-12

• 2-glutaconaldéhyde de potassium (66)



• **Protocole expérimental :**

L'hydroxyde de potassium (1,0 g – 18 mmol) est solubilisé dans un minimum de méthanol puis le tétrahydrofur anhydre (45 mL) et l'aminopentadiénal (2,5 g – mmol) sont ajoutés. Le mélange est chauffé à 70 °C pendant 6 heures. Le ballon est refroidi à –5 °C par un bain de glace et de sel avant d'ajouter 130 mL d'éther diéthylique. Après 30 minutes sans agitation à –5 °C, le précipité brun est récupéré par filtration et lavé au dichlorométhane. Le solide est repris dans de l'éthanol absolu (200 mL) puis placé à –10 °C pendant 30 minutes. Les insolubles sont éliminés par filtration sur Célite®. La phase alcoolique est évaporée à sec pour récupérer le glutaconaldéhyde de potassium **66** (3,2 g – 70 %).

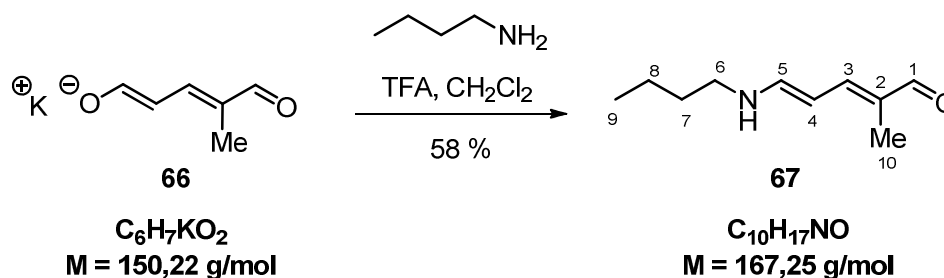
- **Aspect** : poudre beige
- **IR** (solide) ν_{max} : 1504 cm^{-1}
- **SM** (APCI/MeOH) : m/z [M]⁺ 111,05

RMN 1H (300 MHz, DMSO- d_6) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	intégration	attribution
8,65	d	$J = 9,2 \text{ Hz}$	1H	H-5
8,55	s	–	1H	H-1
6,90	d	$J = 13,0 \text{ Hz}$	1H	H-3
5,07	dd	$J = 13,0 \text{ Hz}$ $J = 9,2 \text{ Hz}$	1H	H-4
1,48	s	–	3H	H-6

RMN ^{13}C Jmod (75 MHz, DMSO- d_6) – δ (ppm) : 183,3 (C-1 ou 5) ; 183,2 (C-1 ou 5) ; 158,6 (C-3) ; 110,8 (C-2) ; 103,6 (C-4) ; 9,5 (C-6).

• (2*E*,4*E*)-5-(butylamino)-2-méthylpenta-2,4-diène (67)



• **Protocole expérimental :**

À une solution de TFA (52 μL – 0,67 mmol) dans 3,5 mL de CH_2Cl_2 est ajouté la butylamine (73 μL – 0,67 mmol) et le glutacaldéhyde de potassium **66** (100 mg – 0,67 mmol). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, une solution saturée de NaHCO_3 sont ajoutés 3 mL). La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (3×5 mL). Les phases organiques réunies sont lavées par une solution de saumure, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées sous pression réduite pour donner le composé **67** (65 mg – 58 %).

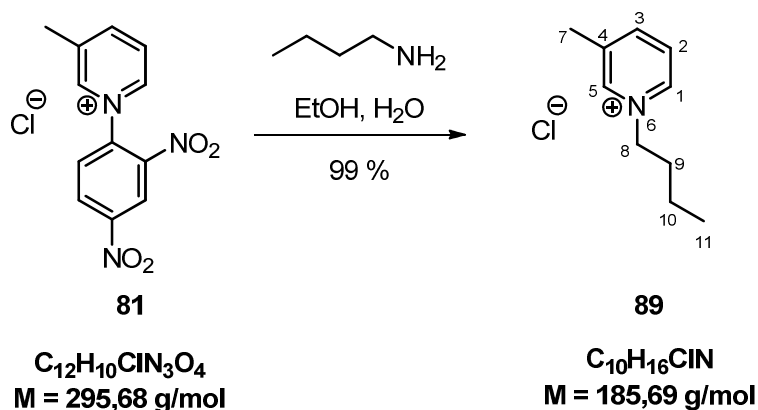
- **Aspect :** huile orange
- **R_f** = 0,34 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1)
- **IR** (film, CHCl_3) ν_{max} : 3455, 1589 cm^{-1}
- **SM** (APCI/MeOH) : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167,25

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
9,16	s	-	1H	H-1
6,87	d	$J = 12,6 \text{ Hz}$	1H	H-3
6,84	d	$J = 12,6 \text{ Hz}$	1H	H-5
5,48	t	$J = 12,1 \text{ Hz}$	1H	H-4
4,52	s élargi	-	1H	NH
3,15	dd	$J = 7,1 \text{ Hz}$	2H	H-6
1,75	s	-	3H	H-10
1,59	m	$J = 7,3 \text{ Hz}$	2H	H-7
1,40	m	$J = 7,3 \text{ Hz}$	2H	H-8
0,95	t	$J = 7,2 \text{ Hz}$	3H	H-9

RMN ^{13}C Jmod (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 191,8 (C-1) ; 157,0 (C-5) ; 150,7 (C-3) ; 123,2 (C-2) ; 94,5 (C-4) ; 43,6 (C-6) ; 30,4 (C-7) ; 19,5 (C-8) ; 13,1 (C-9) ; 8,3 (C-10).

• Chlorure de 1-butyl-3-méthylpyridin-1-ium (89)



• Protocole expérimental :

Une solution de sel de Zincke (10,0 g – 33,8 mmol) dans l'éthanol à 50 % (100 mL) est portée à reflux, puis la butylamine (7,30 mL – 73,7 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est maintenu au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement le volume du milieu réactionnel est réduit de moitié par évaporation sous pression réduite puis dilué dans l'eau (150 mL). Le précipité formé est éliminé par filtration et le filtrat est concentré pour donner le produit **89** (6,20 g – 99 %).

- **Aspect** : huile visqueuse orange foncé
- **IR** (film, CHCl_3) ν_{max} : 3410, 2962, 2146, 1631, 1505, 1466, 1252, 1159 cm^{-1}
- **HR ESI** : m/z $[M]^+$: 150,1245 ; calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}^+$ 150,1277

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) :

δ (ppm)	multiplicité	couplage J (Hz)	Intégration	attribution
8,59	s	-	1H	H-6
8,54	d	$J = 6,1 \text{ Hz}$	1H	H-2
8,25	d	$J = 8,2 \text{ Hz}$	1H	H-4
7,82	dd	$J = 7,6 \text{ Hz}$ $J = 6,5 \text{ Hz}$	1H	H-3
4,46	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$	2H	H-8
2,44	s	-	3H	H-7
1,88	m	$J = 7,5 \text{ Hz}$	2H	H-9
1,25	m	$J = 7,5 \text{ Hz}$	2H	H-10
0,83	t	$J = 7,3 \text{ Hz}$	3H	H-11

RMN ^{13}C Jmod (75 MHz, CDCl_3) - δ (ppm) : 145,8 (C-6) ; 143,6 (C-2) ; 141,2 (C-4) ; 139,8 (C-5) ; 127,3 (C-3) ; 61,4 (C-8) ; 32,5 (C-9) ; 18,6 (C-10) ; 17,6 (C-7) ; 12,6 (C-11).

❖ Solvants, réactifs chimiques et groupements fonctionnels

APTS	acide <i>para</i> -toluène sulfonique
CSA	acide camphre sulfonique
BTI ou PIFA	<i>bis</i> (fluoroacétoxy)iodobenzène
dba	dibenzylidène acétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	azodicarboxylate de diéthyle
DIB ou PIDA	diacétoxyiodobenzène
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-(diméthylamino)pyridine
DMS	diméthylsulfure
EYM	méthathèse d'ényne
dppp	1,3- <i>bis</i> (diphénylphosphino)propane
HDP	désaromatisation oxydante de phénol
HHMA	3,4-dihydroxyméthamphétamine
HMPT	hexaméthylphosphonictriamide
IBX	acide iodoxybenzoïque
IBA	acide iodobenzoïque
LDA	diisopropylamidure de lithium
mCPBA	acide 3-chloroperbenzoïque
MDMA	méthylènedioxyméthamphétamine
MVK	méthylvinylcétone

NaHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amide de sodium
NMO	4-méthylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMP	1-méthyl-2-pyrrolidinone
PCC	pyridinium chlorochromate
PDM	periodinane de Dess-Martin
Pyr	pyridine
ROS	espèces réactives de l'oxygène
TFA	acide trifluoroacétique
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBAI	iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonyle
TMS	triméthylsilyle

❖ Abréviations

Atm.	atmosphère
CI ₅₀	concentration inhibant 50 % de la croissance cellulaire
DE ₅₀	dose efficace 50 %
CCM	chromatographie sur couche mince
EYM	métathèse d'ényne
RCEYM	métathèse cyclisante d'ényne
MWI	irradiation aux micro-ondes
Nu	nucléophile
R _f	rapport frontal

❖ Spectroscopies

RMN	résonance magnétique nucléaire
^1H	proton
^{13}C	carbone 13
COSY	<i>correlated spectroscopy</i> (proton-proton)
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy</i>
J	constante de couplage
JMOD	spectre carbone ^{13}C J modulé
Hz	hertz
ppm	partie par million
d	déplacement chimique
s	singulet
d	doublet
t	triplet
q	quadruplet
m	multiplet
SM	spectrométrie de masse
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
ESI+	ionisation par électronébulisation (mode positif)
m/z	rapport masse sur charge
IR	infrarouge
UV	ultraviolet

Résumé de la thèse :

Les travaux présentés concernent dans une première partie la synthèse biomimétique d'un alcaloïde indolomonoterpénique : la bipléiophylline. La bipléiophylline est le résultat de l'assemblage complexe de deux unités indoliques identiques ancrées sur une plateforme aromatique.

Une stratégie générale de synthèse biomimétique de la bipléiophylline consistant :

- i) en la synthèse de l'unité indolique pléiocarpamine
- ii) en l'oxydation de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque a été envisagée.

L'accès au squelette complexe de la pléiocarpamine a été étudié selon plusieurs stratégies de synthèse totale mais également par hémisynthèse. Parallèlement, une étude des conditions d'oxydation notamment par électrochimie de l'acide 2,3-dihydroxybenzoïque a permis de déterminer son potentiel d'oxydation et de mettre au point les conditions de formation de sa forme oxydée.

La seconde partie est consacrée à la synthèse biomimétique d'un modèle du cœur central de l'haliclone A, un alcaloïde de la famille des manzamines. La synthèse de plusieurs précurseurs a été réalisée ainsi que l'étude de l'étape clé de double addition nucléophile sur un sel de 5,6-dihydropyridinium.

Mots clés relatifs : chimie biomimétique, alcaloïde, *Alstonia* sp., *Haliclona* sp., bipléiophylline, haliclone A, pléiocarpamine, acide 2,3-dihydroxybenzoïque, manzamines, 2-cyano- Δ^3 -pipéridine.

Laboratoire de rattachement :

Laboratoire de pharmacognosie – CNRS UMR 8076 BioCIS- LabEXLERMIT

Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie

5, rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry, CEDEX

PÔLE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11

UFR «FACULTÉ DE PHARMACIE DE CHATENAY-MALABRY »

5, rue Jean Baptiste Clément

92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex